

ZENTRUM FÜR NERVENHEILKUNDE

PSYCHOSOMATIK UND PSYCHOTHERAPEUTISCHE MEDIZIN

DIREKTOR (KOMMISSARISCH): DR. MED. KARSTEN HAKE

IN ZUSAMMENARBEIT MIT DEM

INSTITUT FÜR INFORMATIK DER UNIVERSITÄT ROSTOCK

DIREKTOR: PROFESSOR DR.-ING. THOMAS KIRSTE

SENSORBASIERTES MONITORING BEI ALZHEIMER-DEMENTZ

INAUGURALDISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DES AKADEMISCHEN GRADES

DOKTOR DER MEDIZIN

DER

UNIVERSITÄTSMEDIZIN ROSTOCK

ERSTGUTACHTER: PROF. DR. MED. STEFAN TEIPEL

ZWEITGUTACHTER: PROF. DR.-ING. THOMAS KIRSTE

DRITTGUTACHTER: UNIV.-PROF. DR. RICHARD DODEL

VORGELEGT VON

SUSANNE LÖSEL | GEB. AM 28. JUNI 1983 IN HANNOVER

AUS JESTEBURG

DATUM DER EINREICHUNG: 31. JULI 2018

DATUM DER VERTEIDIGUNG: 11. MÄRZ 2020

https://doi.org/10.18453/rosdok_id00002689



INHALTSVERZEICHNIS

ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	IV
TABELLENVERZEICHNIS.....	V
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	VI
I. EINLEITUNG	1
1.1 DER SYNDROMKOMPLEX DEMENZ	1
1.2 DEMENZ BEI DER ALZHEIMER-KRANKHEIT	2
1.2.1 EPIDEMIOLOGISCHE DATEN.....	2
1.2.2 RISIKOFAKTOREN	3
1.2.3 GENETISCHE URSACHEN	4
1.2.4 DIAGNOSTIK.....	4
1.3 KLINISCHES ERSCHEINUNGSBILD DER ALZHEIMER-KRANKHEIT	6
1.3.1 KOGNITIVE SYMPTOME	6
1.3.2 PSYCHISCHE- UND VERHALTENSSYMPTOME.....	6
1.3.2.1 AGITATION	7
1.3.2.2 ÄNDERUNGEN DER ZIRKADIANEN RHYTHMIK.....	9
1.4 KLINISCHE STANDARDS DER VERHALTENSERFASSUNG	10
1.5 AKTIMETRISCHE VERFAHREN ZUR VERHALTENSERFASSUNG	11
II. ZIELSTELLUNG DER ARBEIT	15
III. METHODIK.....	17
3.1 STUDIENDESIGN	17
3.2 NEUROPSYCHOLOGISCHE TESTUNG ZUR ERFASSUNG DES KOGNITIVEN STATUS	18
3.2.1 MINI-MENTAL-STATUS-TEST	18
3.3 NEUROPSYCHOLOGISCHE TESTUNG ZUR ERFASSUNG VON AGITATION	18
3.3.1 COHEN-MANSFIELD-SKALA	18
3.4 AKTIMETRISCHE DATENERFASSUNG	20
3.5 KONZEPT DER DATENANALYSE.....	21
3.5.1 VORVERARBEITUNG DER AKZELEROMETRISCHEN DATEN	21

3.5.2	MERKMALSELEKTION UNTER ANWENDUNG DER FOURIER-TRANSFORMATION	22
3.5.3	DIMENSIONALITÄTSREDUKTION UNTER ANWENDUNG DER HAUPTKOMONENTENANALYSE...	23
3.6	KONSTRUKTION DES MERKMALS	23
3.6.1	KONSTRUKTION DES MERKMALS ANHAND VON KLASSIFIKATOREN.....	23
3.6.2	KONSTRUKTION DES MERKMALS MIT DER DIAGNOSE ANHAND DER ROC-KURVE	24
3.6.3	KONSTRUKTION DES MERKMALS MIT DER KOGNITION UND DER AGITATION ANHAND VON REGRESSIONSMODELLEN	25
3.6.4	KONSTRUKTION DES MERKMALS MIT DER AGITATION ANHAND DER ROC-KURVE	25
IV.	ERGEBNISSE	27
4.1	STUDIENPOPULATION	27
4.2	KOGNITIVER STATUS DER STUDIENGRUPPE	28
4.3	AUSPRÄGUNG VON AGITIERTEM VERHALTEN IN DER DEMENZGRUPPE	29
4.4	AKTIMETRISCHE DATEN	29
4.5	ASSOZIATION DES MERKMALS MIT DEN KLASSIFIKATOREN.....	29
4.6	ASSOZIATION DES MERKMALS MIT DER DIAGNOSE.....	31
4.7	ASSOZIATION DES MERKMALS MIT DER KOGNITION ANHAND DES REGERRESSIONSMODELLS..	31
4.8	ASSOZIATION DES MERKMALS MIT DER AGITATION ANHAND VON REGRESSIONSMODELLEN..	33
4.9	ASSOZIATION DES MERKMALS MIT DER AGITATION ANHAND DER ROC-KURVE.....	33
4.10	KORRELATION DER AKTIVITÄTSPROFILE ZWISCHEN DER DEMENZGRUPPE UND DER KONTROLLGRUPPE.....	36
V.	DISKUSSION	37
5.1	INTERPRETATION DER AGITATION	37
5.2	ERFASSUNG DER AKZELEROMETRISCHEN DATEN.....	38
5.3	INTERPRETATION DES MERKMALS INNERHALB DER BEWEGUNGSSTRUKTUREN	39
5.4	INTERPRETATION DES MERKMALS MIT DER DIAGNOSE ANHAND DER ROC-KURVE	40
5.5	INTERPRETATION DES MERKMALS MIT DER KOGNITION ANHAND DES REGRESSIONSMODELLS	40

5.6	INTERPRETATION DES MERKMALS MIT DER AGITATION ANHAND DES REGRESSIONSMODELLS	41
5.7	INTERPRETATION DES MERKMALS MIT DER AGITATION ANHAND DER ROC-KURVE	42
5.8	INTERPRETATION DER AKTIVITÄTSPROFILE ZWISCHEN DER DEMENZGRUPPE UND DER KONTROLLGRUPPE.....	43
5.9	LIMITATION.....	43
5.10	AUSBLICK	45
VI.	ZUSAMMENFASSUNG	46
VII.	THESEN DER ARBEIT	48
VIII.	LITERATURVERZEICHNIS	49
IX.	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG.....	57
X.	DANKSAGUNG.....	58
XI.	CURRICULUM VITAE	59

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

ABBILDUNG 1: EIGENE DARSTELLUNG DER LEBENSERWARTUNG IN DEUTSCHLAND, MODIFIZIERT NACH DEN PERIODENSTERBETAFELN IN DEUTSCHLAND 1871/1881 BIS 2008/2010; QUELLE: STATISTISCHES BUNDESAMT [18] [19]	3
ABBILDUNG 2: SHIMMER-SENSOR [81]	20
ABBILDUNG 3: EXTRAKTION DER HÜLLKURVE (A) BEWEGUNGSSIGNAL, BESTEHEND AUS ZWEI SINUSKURVEN (B) ISOLIERUNG DER HÜLLKURVE (C) SAUBERES TRÄGERSIGNAL (D) HÜLLKURVENSIGNAL NACH GLEICHRICHTUNG UND TIEFPASSFILTERUNG [81]	22
ABBILDUNG 4: BEWEGUNGSZYKLUS EINES ALZHEIMER-PATIENTEN UND EINER GESUNDEN KONTROLLPERSON (GFD1= GENDER FEMALE DIAGNOSIS ALZHEIMER`S DISEASE. GMD0=GENDER MALE DIAGNOSIS HEALTHY CONTROL) [81]	22
ABBILDUNG 5: TREFFGENAUIGKEIT VS. KLASSIFIKATOR [81]	30
ABBILDUNG 6: TREFFGENAUIGKEIT VS. ZEITFENSTER [81]	30
ABBILDUNG 7: MMST MODELLEISTUNG [81]	32
ABBILDUNG 8: VORHERGESAGTER VS. TATSÄCHLICHER MMST [81]	32
ABBILDUNG 9: ROC-KURVE FÜR KLASSIFIKATOREN [81]	34
ABBILDUNG 10: ROC-KURVE FÜR CMAI (KNAV=KÖRPERLICH NICHT-AGGRESSIVES VERHALTEN, KVNA=KÖRPERLICH/VERBAL NICHT-AGGRESSIVES VERHALTEN; STRIKT=WENN WERT >0 WIRD PERSON DER DEMENZGRUPPE ZUGEORDNET) [81]	35
ABBILDUNG 11: GEOMETRISCHE INTERPRETATION DER KORRELATIONSANALYSE [81]	36

TABELLENVERZEICHNIS

TABELLE 1: AKTIMETRISCHE STUDIEN ZU DEMENTIELLEN ERKRANKUNGEN	13
TABELLE 2: DEMOGRAPHISCHE DATEN DER STUDIENPOPULATION [81].....	28
TABELLE 3: ERGEBNISSE DER ROC-KURVE BEIM VERGLEICH DER VERSCHIEDENEN KLASSIFIKATOREN. F1=KOMBINIERTES MAß FÜR GENAUIGKEIT UND TREFFERQUOTE [81]	34
TABELLE 4: ERGEBNISSE DER ROC-KURVE BEIM VERGLEICH DER EINZELNEN KATEGORIEN DER COHEN-MANSFIELD-SKALA. TRESH=SCHWELLENWERT, DER VERWENDET WIRD, UM EINE PERSON DER DEMENZGRUPPE ZUZUORDNEN [81]	35

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ABB.....	ABBILDUNG
ABMI.....	AGITATED BEHAVIOR MAPPING INSTRUMENT
AES.....	APATHIE-EVALUATIONSSKALA
APOE.....	APOLIPOPROTEINE
APOE-E4-ALLEL.....	APOLIPOPROTEINE-EPSILON4-ALLEL
APP.....	AMYLOID PRECURSOR PROTEIN
AUC.....	AREA UNDER THE CURVE
AB42.....	BETA-AMYLOID-42
BDI.....	BECK-DEPRESSIONS-INVENTAR
BRSD.....	BEHAVIORAL RATING SCALE FOR DEMENTIA
CERAD-TESTBATTERIE.....	CONSORTIUM TO ESTABLISH A REGISTRY FOR ALZHEIMER'S DISEASE-TESTBATTERIE
CMAI.....	COHEN-MANSFIELD-AGITATION-INVENTORY
DG.....	DEMENZGRUPPE
DZNE.....	DEUTSCHES ZENTRUM FÜR NEURODEGENERATIVE ERKRANKUNGEN
FDG-PET.....	FLUORODEOXYGLUKOSE-POSITRONEN-EMISSIONS-TOMOGRAPHIE
GBYTE.....	GIGABYTE
GDS.....	GERIATRISCHE DEPRESSIONSSKALA
GFD1.....	GENDER FEMALE DIAGNOSIS ALZHEIMER'S DISEASE
GMD0.....	GENDER MALE DIAGNOSIS HEALTHY CONTROL
KG.....	KONTROLLGRUPPE
KNAV.....	KÖRPERLICH NICHT-AGGRESSIVES VERHALTEN
K-NN.....	K-NEAREST NEIGHBORS
KVNA.....	KÖRPERLICH/VERBAL NICHT-AGGRESSIVES VERHALTEN
LDA.....	LINEARE DISKRIMINANTENANALYSE
LKS.....	LEICHTE KOGNITIVE STÖRUNG
MHZ.....	MEGAHERTZ
MMST.....	MINI-MENTAL-STATUS-TEST
MRT.....	MAGNETRESONANZ-TOMOGRAPHIE
NB.....	NAIVE BAYES
NIA-AA-KRITERIEN.....	NATIONAL INSTITUTE ON AGING UND DER ALZHEIMER'S ASSOCIATION
NINCDS/ ADRDA-KRITERIEN.....	NATIONAL INSTITUTE OF NEUROLOGICAL AND COMMUNITATIVE DISORDERS AND STROKE/ ALZHEIMER'S DISEASE AND RELATED DISORDERS ASSOCIATION
NPI.....	NEUROPSYCHIATRISCHES INVENTAR, NEUROPSYCHIATRISCHES INVENTAR
PET.....	POSITRONEN-EMISSIONS-TOMOGRAPHIE
PSEN 1.....	PRESENILIN 1
PSEN 2.....	PRESENILIN 2
QDA.....	QUADRATISCHE DISKRIMINANTENANALYSE
REM.....	RAPID EYE MOVEMENT
ROC-KURVE.....	RECEIVER OPERATING CHARACTERISTIC
SD.....	STANDARDABWEICHUNG
SVM.....	SUPPORT VEKTOR MASCHINEN KLASSIFIKATION
VS.....	VERSUS

I. EINLEITUNG

1.1 DER SYNDROMKOMPLEX DEMENZ

Unter dem Begriff „Demenz“ versteht man einen klinischen Syndromkomplex, der mit einem chronisch, fortschreitenden Verlust der kognitiven Fähigkeiten einhergeht. Im Gegensatz zum physiologischen Alterungsprozess liegen einer dementiellen Erkrankung pathophysiologische Veränderungen zugrunde, die sich anhand von strukturellen Veränderungen im Gehirn mittels bildgebender Verfahren nachweisen lassen [1]. Die neurodegenerativen Veränderungen manifestieren sich insbesondere in den höheren kortikalen Funktionen, die unter anderem das Gedächtnis, die Konzentration, das Lernen, die Auffassungsgabe, das Sprechen und das Urteilsvermögen beinhalten. Die Symptome müssen über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten bestehen. Das Bewusstsein und die Sinne zeigen im Rahmen der Erkrankung keine Beeinträchtigung (ICD-10-Definition). Man unterscheidet zwischen primären und sekundären Demenzen. Zu den primären dementiellen Erkrankungen zählen die Demenz bei Alzheimer-Krankheit, die Vaskuläre Demenz, die Frontotemporale Demenz, die Demenz bei Morbus-Parkinson und die Lewy-Körperchen-Demenz [2]. Davon abzugrenzen sind die sekundären Demenzen, bei denen eine nicht-hirnorganische Ursache des Syndroms vorliegt. Eine sekundäre Demenz ist für weniger als zehn Prozent aller Demenzfälle verantwortlich. Auslösende Erkrankungen sind beispielsweise das Korsakow-Syndrom [3], die Creutzfeld-Jakob-Krankheit oder ein Schädel-Hirn-Trauma. Des Weiteren kann die Einnahme toxischer Substanzen, wie bestimmte Medikamente, Alkohol oder Drogen eine sekundäre Demenz zur Folge haben. Im Gegensatz zu einer primären Demenz kann das Ausschalten der potentiellen Ursache zu einer Reversibilität der Symptome führen [4].

1.2 DEMENZ BEI DER ALZHEIMER-KRANKHEIT

Die Alzheimer-Krankheit ist mit 60-70% die häufigste Form der dementiellen Erkrankungen [5]. 1906 wurde sie erstmals von Alois Alzheimer (1864–1915) beschrieben [6], nachdem dieser in einer post-mortem durchgeführten Untersuchung Veränderungen des Cortex cerebri durch das Vorhandensein von Amyloid Plaques und neurofibrillären Bündeln identifizierte [7]. Neben dem Verlust der kognitiven Fähigkeiten ist die Krankheit in fortgeschrittenen Stadien insbesondere durch das Auftreten von herausfordernden Verhaltensweisen [8] sowie eine Umkehr des Tag-Nacht-Rhythmus gekennzeichnet. Im fortgeschrittenen Stadium beträgt die Mortalitätsrate 25% und die mediane Überlebenszeit 1,3 Jahre. Damit ist die Lebenserwartung bei einer fortgeschrittenen Demenz vom Alzheimer-Typ vergleichbar mit der Lebenserwartung bei einer Herzinsuffizienz im Stadium NYHA IV oder einem metastasierten Mammakarzinom. Häufige Komplikationen im Endstadium einer Alzheimer-Demenz sind fieberhafte Infekte sowie Probleme mit der Nahrungsaufnahme. Nicht selten führen diese Komplikationen bei den dann bettlägerigen Patienten zum Tode [9].

1.2.1 EPIDEMIOLOGISCHE DATEN

Aktuell stellen Demenzerkrankungen eine globale Herausforderung dar. Ein wesentlicher Grund hierfür ist steigende Lebenserwartung. Im Jahre 2002 lag die Lebenserwartung in Deutschland für Frauen bei 81,3 Jahren und für Männer bei 75,6 Jahren [10]. Mittlerweile liegt die Lebenserwartung für Frauen bei 83,06 Jahren und für Männer bei 78,18 Jahren (siehe Abb. 1). Die parallel zur steigenden Lebenserwartung rückläufige Geburtenrate führt zu unzureichenden Ressourcen hinsichtlich der Versorgung der betroffenen Demenzpatienten. 2005 belief sich die Zahl der Menschen mit einer dementiellen Erkrankung weltweit auf 24,2 Millionen [11], mittlerweile ist sie auf über 35 Millionen gestiegen [12]. Die Prävalenz und die Inzidenz zeigen eine starke Altersabhängigkeit mit einem exponentiellen Anstieg [11]. In der Altersgruppe der 60- bis 65-jährigen beträgt die Prävalenz 2%, diese steigt ab einem Alter von 90 Jahren auf bis zu 25% an [13] [14]. Die vorliegenden Zahlen beziehen sich jedoch auf die bis 2011 gültigen Diagnosekriterien [1]. Ältere Studien prognostizierten eine Verdopplung der Patienten mit einer Demenz bei Alzheimer-Krankheit bis zum Jahre 2040 auf zirka 81 Millionen [14] [7]. Andere Arbeiten belegten wiederum eine gleichbleibende oder sogar eine Abnahme der Prävalenz. Die Prävention vaskulärer Erkrankungen und ein höherer Bildungsstand überwiegen gegenüber Faktoren wie Diabetes mellitus oder der Überlebenszeit nach einem Schlaganfall, die zu einem Anstieg der Prävalenz führen [15] [16] [17].

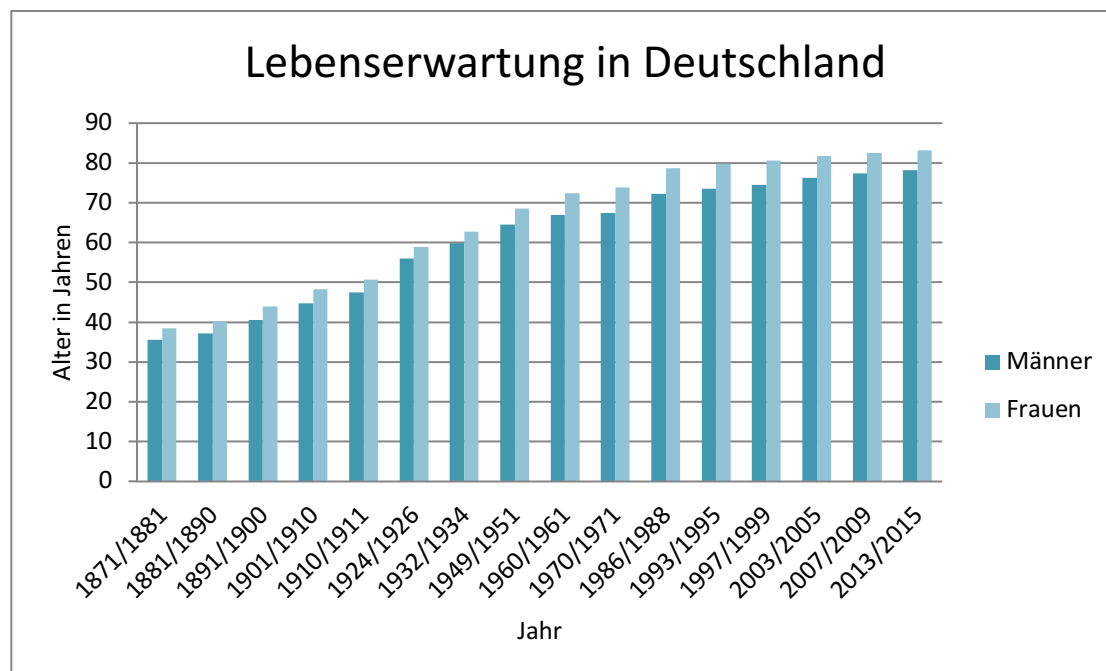


ABBILDUNG 1: EIGENE DARSTELLUNG DER LEBENSERWARTUNG IN DEUTSCHLAND, MODIFIZIERT NACH DEN PERIODENSTERBETAFELN IN DEUTSCHLAND 1871/1881 BIS 2008/2010; QUELLE: STATISTISCHES BUNDESAMT [18] [19]

1.2.2 RISIKOFAKTOREN

Das Lebensalter ist ein entscheidender Risikofaktor für das Auftreten einer dementiellen Erkrankung. Des Weiteren zeigt sich eine Abhängigkeit vom Geschlecht. Für Frauen ist das Risiko, an Alzheimer-Demenz zu erkranken, dreifach erhöht [20]. Außerdem stellen eine positive Familienanamnese, Diabetes mellitus Typ 2, arterielle Hypertonie, Nikotinabusus, Dyslipidämie und das metabolische Syndrom ein höheres Erkrankungsrisiko dar [11] [21] [22]. Circa 40-50% der Patienten mit Alzheimer-Demenz zeigen depressive Zustände [11]. Depressionen können einerseits ein Risikofaktor für die Entwicklung einer dementiellen Erkrankung sein, andererseits können sie Symptom einer beginnenden Demenz oder Ursache einer kognitiven Beeinträchtigung sein [23].

1.2.3 GENETISCHE URSACHEN

95% der Patienten erkranken nach dem 65. Lebensjahr, man spricht hier von der Demenz vom Alzheimer-Typ mit spätem Beginn. Der Rest, 1-5%, ist jünger als 65 Jahre, mit einem Altersgipfel zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr (Demenz vom Alzheimer-Typ mit frühem Beginn). Diese Form geht meist mit einem schwereren Verlauf und schnellem Voranschreiten einher. Für beide Formen der Alzheimer-Demenz konnten zugrunde liegende genetische Veränderungen identifiziert werden. Dabei wurden in einigen Fällen für die frühe Form der Erkrankung Veränderungen in den Genen des Amyloid Precursor Proteins sowie Presenilin 1 (Psen 1) und Presenilin 2 (Psen 2) gefunden [24]. Die Mutationen zeigen einen autosomal-dominanten Erbgang und führen zur Aggregation des β -Amyloids [11]. Hingegen gilt ein Polymorphismus im ApolipoproteinE-Epsilon4-Allel (ApoE- ϵ 4-Allel) auf Chromosom 19 als Risikofaktor für eine Demenz vom Alzheimer-Typ mit spätem Beginn. Heterozygote Träger, die etwa 15% der Allgemeinbevölkerung ausmachen, haben ein dreifach höheres Risiko zu erkranken, bei homozygoten Trägern ist es um das zehnfache erhöht [22].

1.2.4 DIAGNOSTIK

Speziell für die Demenz vom Alzheimer-Typ werden seit 2011 die Kriterien des National Institute on Aging und der Alzheimer's Association (NIA-AA-Kriterien) verwendet [25]. Damit wurden die bis dahin gültigen Kriterien des National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS/ADRDA-Kriterien) abgelöst. Die NIA-AA-Kriterien inkludieren erstmals neben den klinischen Kriterien für eine wahrscheinliche oder mögliche Alzheimer-Demenz Biomarker im Liquor und Bildgebungsmarker. Für die Diagnosestellung erfolgen zunächst eine ausführliche Eigen- und Fremdanamnese sowie eine Medikamentenanamnese. Diese ist wichtig, um potentiell durch Nebenwirkungen hervorgerufene kognitive Defizite auszuschließen. Des Weiteren erfolgen eine umfassende internistische und neurologische körperliche Untersuchung sowie eine Labordiagnostik des Patienten, um eine Nicht-primär neurodegenerative Ursache der Symptome auszuschließen. Zur orientierenden Einschätzung des Schweregrads der kognitiven Einschränkung dienen der Mini-Mental-Status-Test (MMST) [26] [27] oder Neuropsychologische Testungen wie die Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease-Testbatterie (CERAD-Testbatterie) [28]. Weiterhin wird eine Liquorpunktion durchgeführt. Hiermit können zum einen nicht-neurodegenerative Ursachen eines Demenzsyndroms ausgeschlossen werden, zum anderen dient die Liquorpunktion dem Nachweis der für eine Alzheimer-Krankheit typischen Neurodegenerationsmarker beta-

Amyloid-42, Tau und phosphoryliertes Tau. Ein vermindertes beta-Amyloid-42 (A β 42) und ein erhöhtes Tau und/ oder phosphoryliertes Tau hebt bei Erfüllung der klinischen Kriterien die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen für eine Demenz vom Alzheimer-Typ [25]. Für die weiterführende Diagnostik existieren verschiedene bildgebende Verfahren. Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist eine etablierte Methode zur zerebralen Volumenmessung und zur Darstellung einer Atrophie des Gehirns. Je nach Ausdehnung und Lokalisation der Atrophie ist eine Differenzierung zwischen Patienten mit Alzheimer-Demenz und kognitiv gesunden Personen sowie Patienten mit anderen Ursachen einer dementiellen Erkrankung, wie beispielsweise einer frontotemporalen Demenz oder der Lewy-Körperchen-Demenz, möglich [29]. Der Nachweis von Amyloid mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET), und ein mittels Fluorodeoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET) dargestellter parietotemporaler Hypometabolismus steigern die Wahrscheinlichkeit auf das Vorliegen einer Demenz vom Alzheimer-Typ ebenfalls [25]. Bei Hinweisen auf eine familiäre Form der Alzheimer-Krankheit mit einem Erkrankungsbeginn vor dem 65. Lebensjahr kann den Betroffenen nach ausführlicher Beratung über eine fehlende kausale Therapie eine genetische Beratung empfohlen werden [30].

1.3 KLINISCHES ERSCHEINUNGSBILD DER ALZHEIMER-KRANKHEIT

1.3.1 KOGNITIVE SYMPTOME

Der Krankheitsprozess erstreckt sich meist über mehrere Jahre und verläuft schleichend. Erste Anzeichen einer dementiellen Erkrankung zeigen sich durch eine Einschränkung der Kognition [31]. Hierbei kommt es zunächst zu Störungen des Kurzzeitgedächtnisses, so dass neue Informationen vom Kurzzeitgedächtnis nicht mehr ins Langzeitgedächtnis transportiert werden können. Des Weiteren kommt es zu Orientierungsstörungen, wobei zunächst Einbußen in der zeitlichen Orientierung zu verzeichnen sind und im Verlauf die Orientierung zu Ort und Situation beeinträchtigt ist. Am längsten erhalten bleibt die Orientierung zur eigenen Person. Störungen der Aufmerksamkeit und Konzentration sowie eine Abnahme der Sprachfähigkeit im Sinne von Wortfindungsstörungen sind weitere Folgen der eingeschränkten Kognition. Im weiteren Krankheitsverlauf kommt es zu einer Abnahme des abstrakten und logischen Denkens, weshalb einfache Aufgaben nicht mehr bewältigt werden können. Aufgrund der zunehmenden Invalidität benötigen die Patienten Hilfestellungen und Unterstützung in allen Lebensbereichen.

1.3.2 PSYCHISCHE- UND VERHALTENSSYMPTOME

Neben dem Verlust der kognitiven Fähigkeiten stellen Änderungen des bisher gewohnten Verhaltens einen zweiten, prägenden Symptomkomplex der Alzheimer-Erkrankung dar. Hierzu existieren unterschiedliche Begrifflichkeiten, wie beispielsweise „neuropsychiatrische Symptome“, „nicht-kognitive Symptome“, „psychische- und Verhaltenssymptome“, „Verhaltensstörungen“ oder „herausfordernde Verhaltensweisen“ [32]. Im Folgenden wird der Begriff „herausfordernde Verhaltensweisen“ verwendet. Ursächlich für die Entwicklung herausfordernder Verhaltensweisen sind multifaktorielle Veränderungen. So führt das Zusammenspiel der neurodegenerativen Veränderungen sowie psychischer und sozialer Faktoren bei den Alzheimer-Patienten zu einer Änderung der Wahrnehmung und des Erlebens [33]. Der kognitive Status des Patienten, demografische Faktoren sowie der Verlust der Funktionalität zur Bewältigung des Alltags stellen weitere Einflussfaktoren dar. Eine weitere Rolle spielt das Verhältnis der pflegenden Person zum Betroffenen sowie die tägliche Zeit, die für den Demenzkranken aufgewendet wird [34]. Die Symptome lassen sich in unterschiedliche Gruppen einordnen: affektive Symptome (Depressionen, Angst), hyperaktive Symptome (Agitation, abweichendes motorisches Verhalten, Disinhibition, Aggressivität, Irritabilität), psychotische Symptome (Wahn, Halluzinationen) und Apathie [33]. Etwa 90% aller Patienten

mit einer dementiellen Erkrankung entwickeln herausfordernde Verhaltensweisen [35] [36]. Grad und Zeitpunkt der Ausprägung sind oft nicht vorhersehbar, auch gibt es Differenzen in der Intensität desselben Symptoms bei den einzelnen Betroffenen [37]. Die Präsenz herausfordernder Verhaltensweisen ist meist mit einer Krankheitsprogredienz assoziiert und geht mit einer schlechten Prognose einher [36]. Das Auftreten dieser Verhaltensweisen bedeutet eine enorme Belastung für Pflegende und Angehörige und trägt maßgeblich zu einer verminderten Lebensqualität der Alzheimer-Patienten bei. Sie sind weiterhin der Hauptgrund für die Unterbringung in einer Langzeit-Pflegeeinrichtung der Betroffenen [34] [38] [39].

1.3.2.1 AGITATION

Der Begriff der Agitation beschreibt eine „unangemessene verbale oder motorische Aktivität, die nicht durch Bedürfnisse oder Verwirrtheit an sich erklärbar ist“ [40] [41]. Die Unangemessenheit wird hier als ein sich wiederholendes, aggressives, beleidigendes und von der sozialen Norm abweichendes Verhalten definiert. Agitation lässt sich in die Kategorien verbal und körperlich, sowie jeweils in aggressives und nicht-aggressives Verhalten gliedern. Für Verhaltensweisen wie Schreien, Beißen, zielloses Umherwandern und gesteigertem Verlangen nach Aufmerksamkeit ist Agitation einer der am häufigsten verwendeten Termini [40]. Prädisponierende Faktoren, die die Manifestation dieser Verhaltensweisen begünstigen, sind nicht vollständig geklärt, wenngleich sie oft als ein Zeichen von Unbehagen des Patienten verstanden werden [8]. Als fördernde Faktoren werden kognitive Beeinträchtigung, Schmerzen, mentales Unwohlsein, Umweltfaktoren und ein schlechter Gesundheitszustand diskutiert [42] [40]. Agitation zählt zu den Symptomen der dementiellen Erkrankung mit einer der höchsten Beeinträchtigungen für Angehörige und Pflegende. Sie geht überdies mit einer hohen Prävalenz einher, die mit zunehmender Progredienz der Erkrankung steigt. Schätzungen zur Folge beträgt die Prävalenz bei leichter Demenz 24% und steigt bei schwerer Demenz auf bis zu 90% an [43]. Des Weiteren zeigen sich Unterschiede zwischen Patienten, die zu Hause leben, und solchen, die in Pflegeeinrichtungen untergebracht sind. Bei Patienten, die zu Hause leben, liegt die Prävalenz zwischen 24% und 45%, bei hospitalisierten Patienten steigt sie auf bis zu 85% an [44]. Diese diskrepanten Angaben erklären sich einerseits durch unterschiedlich genutzte Instrumente zur Erfassung der Agitation, andererseits beruhen sie auf Inhomogenitäten der untersuchten Kohorten (zu Hause lebende Patienten/hospitalisierte Patienten). Für eine exaktere Einschätzung der Prävalenz von Agitation bei zu Hause lebenden Patienten mit Alzheimer-Demenz haben Tractenberg et al. die minimale Gesamtpunktzahl der Cohen-Mansfield-Skala ermittelt, mit der agitiertes Verhalten repräsentiert wird. Die Ergebnisse ergaben, dass Agitation ab einem Wert von 15 Punkten

bedeutsam ist [45]. Die Cohen-Mansfield-Skala ist ein etabliertes Instrument zur Erfassung von Agitation [40] [46] [47]. Eine ausführliche Darstellung des Instruments erfolgt in 3.3.1. Bei dem Auftreten von Agitation besteht eine positive Korrelation zwischen Institutionalisierung, pharmakologischer Therapie und Inanspruchnahme von medizinischen Diensten [5]. Die Präsentation der Symptome variiert stark. Während einige Patienten eher nicht-aggressive Verhaltensweisen aufweisen, kommt es bei anderen Patienten vermehrt zu aggressiven Verhaltensäußerungen. Weiterhin kann sich die Präsentation der Symptome intraindividuell von Tag zu Tag verändern. Faktoren wie die Tageszeit, der Gemütszustand des Patienten, der kognitive Zustand des Patienten oder eine andere Pflegeperson führen zu unterschiedlichen Expressionen der agitierten Verhaltensweisen [43]. 2008 untersuchte Cohen-Mansfield den Zusammenhang dieser unterschiedlichen Arten agitierter Verhaltensweisen bei Patienten mit Alzheimer-Demenz hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens und der Intensität des herausfordernden, „störenden“ Verhaltens. Am häufigsten zeigte sich verbal nicht-aggressives Verhalten. Am stärksten herausfordernd waren verbal aggressive Verhaltensweisen. Maßgeblich entscheidend, ob ein Verhalten von den Angehörigen der Patienten als „störend“ empfunden wurde, waren einerseits die Häufigkeit des Auftretens und andererseits die Qualität (aggressiv/nicht-aggressiv) des Verhaltens. So wird ein Verhalten, welches primär als „sehr störend“ klassifiziert wurde, bei sinkender Häufigkeit als weniger störend empfunden [8]. Die Alzheimer Krankheit bedeutet sowohl für die Betroffenen als auch für die Angehörigen eine große psychische Belastung und Herausforderung auf emotionaler und sozialer Ebene [48]. Kognitive Einschränkungen, der Verlust von Autonomie und die mit der Krankheit einhergehenden Persönlichkeitsveränderungen im Rahmen der herausfordernden Verhaltensweisen führen bei den Beteiligten zu Angst, Unsicherheit und Stress. In vielen Fällen erfolgt die Pflege eines Demenzpatienten innerhalb der Familie durch eine bestimmte Person. Thomas et. al. untersuchten 2005 die Lebensqualität pflegender Angehörige und erkannten Zusammenhänge zwischen dem Ausmaß verhaltensbezogener und psychologischer Symptome und der Lebensqualität der Pflegeperson. Auch die Schwere der kognitiven Störung wirkte sich negativ auf die Lebensqualität des pflegenden Angehörigen aus [49]. Nicht zuletzt deshalb endet die daraus entstehende Überforderung in vielen Fällen mit einer Institutionalisierung des Patienten [50] [44]. Bei bislang fehlender kausaler Therapie besteht das Ziel in dem Hinauszögern und Verlangsamen eines progredienten Krankheitsverlaufs und der damit einhergehenden Pflegebedürftigkeit. Aus diesem Grund spielen präventive Maßnahmen sowie rasche therapeutische Interventionen im Rahmen der Alzheimer-Erkrankung eine große Rolle. Bei entsprechender Symptomatik ist deshalb eine frühzeitige Diagnosestellung ratsam.

1.3.2.2 ÄNDERUNGEN DER ZIRKADIANEN RHYTHMIK

Im Rahmen einer dementiellen Erkrankung kommt es häufig zu Verschiebungen des Tag-Nacht-Rhythmus. Hauptgenerator für das zirkadiane System im menschlichen Körper ist der Nucleus suprachiasmaticus, welcher Afferenzen über die Umwelthelligkeit vom Tractus retinohypothalamicus erhält und diese Information als Efferenzen an die Glandula pinealis sendet. Neben Gliazellen finden sich in diesem Teil des Epithalamus vorwiegend Pinealozyten, die das für den Tag-Nacht-Rhythmus verantwortliche Melatonin synthetisieren. Die Hormonproduktion findet dabei hauptsächlich in der Nacht statt [51]. Das zirkadiane System unterliegt beim gesunden Menschen einer 24-Stunden-Rhythmik. Abweichungen davon führen zu Änderungen des Tag-Nacht-Rhythmus [52]. Die daraus resultierenden Schlafstörungen, von denen etwa 19-44% der Alzheimer Patienten betroffen sind [53], stellen neben den oben beschriebenen herausfordernden Verhaltensweisen ein weiteres, schwerwiegendes Symptom bei dementiellen Erkrankungen dar. Besonders Patienten mit Demenz vom Alzheimer-Typ leiden unter zunehmender Verwirrtheit in den Abendstunden, Durchschlafstörungen, einer verminderten REM-Schlaf-Phase und vermehrtem Tagesschlaf [54] [53] [55]. Die genauen Ursachen dafür sind bisher nicht vollständig geklärt. Beeinträchtigungen des Schlaf-Wach-Rhythmus resultieren neben dem Fehlen von mentaler und körperlicher Aktivität auch aus dem Verlust des inneren zirkadianen Zeitgebers, wobei dieser sowohl alters- als auch krankheitsbedingt sein kann [53] [56]. Weiterhin gilt der Rückgang der Melatonin-Synthese im höheren Alter als prädisponierender Faktor für die Entwicklung neurodegenerativer Erkrankungen [57] [58]. Dabei wird berichtet, dass der Rückgang der Melatonin Produktion bei der Alzheimer-Demenz bereits im präklinischen Stadium beginnt, in dem die Patienten noch keine kognitiven Einbußen bemerken [59] [56] [58]. Als ein möglicher Grund wird hierfür das Vorhandensein des ApoE-ε4 bei Alzheimer-Patienten diskutiert, welches zu einem signifikant stärkeren Abfall des Melatonins führt als das Vorhandensein anderer ApoE-Subtypen [56] [57]. Störungen des zirkadianen Rhythmus können sich neben einer gesteigerten Nachtaktivität auch als gesteigertes Schlafbedürfnis, Parasomnie oder Insomnie manifestieren [60] und stellen für die Pflegenden eine hohe physische und psychische Belastung dar [53]. Neben den herausfordernden Verhaltensweisen zählen sie ebenfalls zu gravierenden Symptomen der Alzheimer-Krankheit und korrelieren ebenso mit einem höheren Risiko für die Langzeitunterbringung in einer Pflegeeinrichtung [55].

1.4 KLINISCHE STANDARDS DER VERHALTENSERFASSUNG

Das Identifizieren und Quantifizieren herausfordernder Verhaltensweisen bei dementiellen Erkrankungen hat eine große klinische Relevanz. Gründe hierfür sind die hohe Prävalenz des Symptomkomplexes und die damit einhergehende Belastung für Betroffene, Angehörige und Pflegende. Zur Verhaltenserfassung stehen unterschiedliche Instrumente zur Verfügung. Sie erlauben eine Beurteilung des klinischen Status des Patienten bezüglich des Schweregrads der Erkrankung und dienen weiterhin zur Verlaufsevaluierung im Rahmen therapeutischer Interventionen [61] [62]. Ein ausschließlich zur Erfassung von Agitation international etabliertes Instrument ist die Cohen-Mansfield-Skala [63], die sich durch eine hohe Validität und Reliabilität auszeichnet [45]. Eine ausführliche Darstellung erfolgt in 3.3.1. Eine weitere Möglichkeit zum Aufdecken agitierter Verhaltensweisen bietet die direkte Beobachtung des Demenzpatienten durch geschultes Personal. Das Agitated Behavior Mapping Instrument (ABMI) beinhaltet vierzehn Verhaltensweisen, die Agitation auf körperlicher und verbaler Ebene bewerten [64]. Die Interrater-Reliabilität für dieses Instrument beträgt 0,93 [65]. Sie ist jedoch im Vergleich zu anderen Methoden der Verhaltenserfassung kosten- und zeitintensiv. Beide Instrumente, die Cohen-Mansfield-Skala und die direkte Beobachtung, zeigen im direkten Vergleich eine konvergente Validität zur Erfassung von Agitation [64]. Das neuropsychiatrische Inventar (engl.: neuropsychiatric Inventory, NPI) inkludiert zwölf neuropsychiatrische Symptome, welche, ebenso wie bei der Cohen-Mansfield-Skala, durch Fremdbeurteilung abgefragt werden [61]. Mit der Beurteilungsskala des Verhaltens bei Demenz (engl.: behavioral rating scale for dementia, BRSD) werden neben abweichenden Verhaltensweisen unter anderem depressive, psychotische und vegetative Symptome abgefragt [66] [67].

1.5 AKTIMETRISCHE VERFAHREN ZUR VERHALTENSERFASSUNG

Herausfordernde Verhaltensweisen implizieren neben der Agitation unter anderem ein abweichendes motorisches Verhalten. Dieses kann als mögliches Frühsymptom der Erkrankung auftreten [68]. Der Einsatz aktimetrischer Verfahren als diagnostisches Instrument zur frühzeitigen Detektion dieser Bewegungsänderungen ist aus mehreren Gründen interessant. Die Aufzeichnung von abweichendem motorischem Verhalten in den gemessenen Signalen könnte Hinweise auf eine spätere Manifestation von weiteren herausfordernden Verhaltensweisen liefern. Die Datenerfassung kann beobachterunabhängig in der gewohnten Umgebung des Patienten erfolgen. Dies ist ein wichtiger Vorteil gegenüber verhaltensbezogenen Skalen, deren Erhebung subjektiv beeinflusst sein kann. Ein weiterer, interessanter Ansatz für die Nutzung aktimetrischer Verfahren ist deren Einsatz als intelligentes Assistenzsystem. Dieses könnte den Betroffenen Hilfestellung bei der Bewältigung des Alltags liefern. Kleine, am Hand- oder Fußgelenk tragbare Sensoren ermöglichen die Messung großer Datenmengen zur Erfassung der körperlichen Aktivität [68]. Die Aufzeichnungsdauer ist je nach Sensor variabel und kann auf mehrere Wochen ausgedehnt werden. Aktimetrische Verfahren sind zudem eine kostengünstige Möglichkeit der Datengewinnung. Ein weiterer Vorteil ist, dass dieses Verfahren auch von Patienten mit eingeschränkter Kooperationsbereitschaft gut toleriert wird. In unterschiedlichsten Bereichen der humanmedizinischen Forschung, wie beispielsweise Untersuchungen des Tag-Nacht-Rhythmus, der Hyperaktivitätssyndrome oder der Depressionen, fand diese Methode bereits Anwendung [69]. Bereits vielfach wurde das Bewegungsverhalten von Patienten mit einer dementiellen Erkrankung durch sensorbasiertes Monitoring untersucht, um herausfordernde Verhaltensweisen, wie beispielsweise Agitation, zu erkennen [70] [43] [71]. Bereits 2006 fanden Nagels et al. in ihren Untersuchungen einen signifikanten Zusammenhang zwischen Patienten mit hohen CMAI-Werten (>50 Punkte) und gesteigerter Tagesaktivität. Diese Korrelation zeigte sich ebenfalls zwischen niedrigen MMST-Werten (<20 Punkte) und erhöhter Aktivität am Tag. Die Sensoren wurden von den Probanden über einen Zeitraum von zwei Tagen am nicht-dominanten Handgelenk getragen [71]. Neben Agitation lassen sich mit akzelerometrischen Verfahren auch Zusammenhänge zwischen reduzierter Tagesaktivität bei Patienten mit frontotemporaler Demenz [72] oder Störungen des Tag-Nacht-Rhythmus bei Patienten mit Demenz vom Alzheimer-Typ nachweisen [73]. Weitere Anwendung fand das Verfahren bei der Untersuchung der Tagesaktivität bei Patienten mit Apathie im Rahmen einer leichten kognitiven Störung [74] und Alzheimer-Demenz [75]. Kuhlmei et al. untersuchten in einem Studienkollektiv von 76 Teilnehmern (21 Teilnehmer mit milder kognitiver Störung, 32 Teilnehmer mit Alzheimer-Demenz oder vaskulärer Demenz, 23 Kontrollpersonen) den Zusammenhang zwischen Apathie und verminderter Tagesaktivität. Gemessen wurde die

Tagesaktivität über einen Zeitraum von insgesamt fünf Tagen mit einem am Handgelenk getragenen Sensor. Das Vorliegen von Apathie wurde anhand der Apathie-Evaluations-Skala erfasst. Die Ergebnisse zeigten unabhängig von der Ausprägung der kognitiven Einschränkung einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von Apathie und reduzierter Tagesaktivität [74]. Aktuell stellt diese Untersuchungsmethode noch kein validiertes Verfahren zur Messung von Agitation dar. Es ist jedoch ein vielversprechender Ansatz, dieses als standardisiertes, beobachterunabhängiges Verfahren zu etablieren. Die folgende Tabelle zeigt eine Auswahl aktueller aktimetrischer Studien im Rahmen dementieller Erkrankungen, vergleichend zu der vorliegenden Arbeit.

TABELLE 1: AKTIMETRISCHE STUDIEN ZU DEMENTIELLEN ERKRANKUNGEN

Referenz	Studienkollektiv (n)	Untersuchter Endpunkt	Ergebnis
[71]	n=110 (AD, FTD, LBD, gemischte Demenz)	Korrelation der Cohen-Mansfield-Skala und aktimetrischer Aufzeichnung des Bewegungsverhaltens bei Patienten mit unterschiedlichen Demenzformen	Signifikante Korrelation zwischen CMAI-Werten >50 Punkte und erhöhter Tagesaktivität ($p<0,0001$). Signifikante Korrelation zwischen MMST-Werten <20 Punkte und erhöhter Tagesaktivität ($p<0,0001$)
[70]	n=24 (AD)	Erfassung von Agitation und Störungen des Tag-Nacht-Rhythmus bei Alzheimer-Patienten durch aktimetrische Verfahren	Keine Korrelation zwischen Neuropsychiatrischem Inventar (NPI) und aktimetrischen Daten
[74]	n=76 (AD, LKS, gesunde Personen)	Korrelation der Apathie-Evaluations-Skala (AES) und reduzierter Tagesaktivität bei Patienten mit leichter kognitiver Störung (LKS) und Demenz vergleichend zu gesunden Personen	Korrelation zwischen Apathie und reduzierter Tagesaktivität bei Patienten mit LKS und Demenz, unabhängig von der Schwere der kognitiven Beeinträchtigung ($p<0,001$) Signifikante Korrelation zwischen AES und reduzierter Tagesaktivität ($p<0,01$)
[76]	n=107 (AD)	Korrelation von Apathie und Tagesaktivität bei Patienten mit Alzheimer-Demenz	Deutlich reduzierte Tagesaktivität bei Patienten mit Apathie vergleichend zu Patienten ohne Apathie
[75]	n=92 (AD)	Korrelation von bestimmten Bewegungsmustern und	Unterschiede im Bewegungsverhalten bei Patienten mit Apathie

		Apathie bei Patienten mit Alzheimer-Demenz	vergleichend zu Patienten ohne Apathie ($p < 0,0001$)
[77]	n=1282 (gesunde Frauen, Durchschnittsalter 83 Jahre)	Zusammenhang zwischen aktimetrisch gemessener zirkadianer Rhythmik und Entwicklung einer dementiellen Erkrankung bei gesunden Frauen	Bei 15% Entwicklung einer Demenz, bei 24% Entwicklung einer LKS. Höhere Wahrscheinlichkeit für dementielle Erkrankung bei verminderter zirkadianer Rhythmik (Odds Ratio=1,57, 95% Konfidenzintervall, 1,09-2,25)
[43]	n=49 (AD, gesunde Personen))	Zusammenhang zwischen Schlaf und Agitation bei Demenzpatienten vergleichend zu gesunden Personen	Signifikanter Zusammenhang zwischen Schlaf und verbaler Agitation ($p=0,013$) sowie nicht-aggressiven agitierten Verhaltensweisen ($p=0,041$). Kein Zusammenhang zwischen Schlaf und aggressiven agitierten Verhaltensweisen
[78]	n=129 (präsenile Demenz, gesunde Personen)	Zusammenhang von Störungen der zirkadianen Ruhephasen bei Patienten mit präseniler Demenz vergleichend zu kognitiv gesunden Erwachsenen	Höhere Variabilität der zirkadianen Rhythmik bei Patienten mit präseniler Demenz ($p=0,03$) vergleichend zur Kontrollgruppe

II. ZIELSTELLUNG DER ARBEIT

Von allen dementiellen Erkrankungen wird insbesondere die Demenz vom Alzheimer-Typ zu einer zunehmenden globalen Herausforderung. Agitation und eine Umkehr des Tag-Nacht-Rhythmus zählen zu den schwerwiegendsten herausfordernden Verhaltensweisen im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung. Auch für die Angehörigen und Pflegenden der Patienten bedeutet die Manifestation des Symptomkomplexes eine hohe psychische Belastung. Oftmals kommt es deshalb zu einer Langzeitunterbringung in einer Pflegeeinrichtung oder zur Hospitalisierung des Demenzpatienten. Das frühzeitige Erkennen der abweichenden Verhaltensweisen könnte eine rasche und gezielte Intervention ermöglichen und somit den progredienten Verlauf der Erkrankung sowie das Voranschreiten der herausfordernden Verhaltensweisen verzögern. Die international etablierten Instrumente zur Erfassung von herausforderndem Verhalten, wie beispielsweise die Cohen-Mansfield-Skala (engl.: Cohen-Mansfield-Agitation-Inventory), zeigen eine hohe Reliabilität und Validität [79]. Jedoch dienen sie eher dem Erkennen einer bereits manifesten Symptomatik sowie deren Verlaufsbeurteilung. Eine frühzeitige Detektion der Symptome bzw. das Vorhersagen sich zukünftig ausbildender Verhaltensänderungen kann nicht gewährleistet werden. Die Entwicklung eines neuen Markers, mit dem sich Änderungen von Verhaltensweisen mittels aktimetrischer Verfahren aufdecken lassen, ist aus vielerlei Hinsicht interessant. Sensorbasiertes Monitoring ermöglicht die beobachterunabhängige Erfassung von Bewegungsstrukturen der Probanden in ihrem gewohnten Umfeld, es handelt sich zudem um eine einfache und kostengünstige Handhabung. Weiterhin könnten die gefundenen Merkmale innerhalb der Bewegungsmuster bei Alzheimer Patienten Hinweise auf sich entwickelnde Verhaltensänderungen liefern. Das Anwenden von intelligenten Assistenzsystemen auf Basis einer automatisierten Verhaltensfassung stellt eine interessante zukünftige Weiterentwicklung dar. Die vorliegende Arbeit untersuchte unter Anwendung von sensorbasiertem Monitoring das Bewegungsverhalten von Patienten mit einer klinisch wahrscheinlichen Alzheimer-Demenz vergleichend zu einer gesunden Kontrollgruppe. Dabei standen folgende Hypothesen im Fokus der Arbeit:

- 1) Alzheimer Patienten weisen im Vergleich zu gesunden Personen ein abweichendes Bewegungsverhalten auf, welches sich mit aktimetrischen Verfahren detektieren lässt.
- 2) Die Detektion der Bewegungsänderungen bei Alzheimer Patienten ist mindestens so genau wie die Erfassung von agitiertem Verhalten durch die Cohen-Mansfield-Skala.

Diese Hypothesen sind interessant, weil eine frühzeitige Intervention ein Hinauszögern der Symptomanifestation und eine spätere Institutionalisierung ermöglichen würde. Damit haben die Untersuchungen der Studie eine hohe klinische Relevanz.

Um diese Hypothesen zu untersuchen, wurden in der vorliegenden Arbeit konkret folgende Fragestellungen bearbeitet:

- 1) Ist es möglich, über einen Zeitraum von drei Tagen das Bewegungsverhalten der Studienteilnehmer mit einem akzelerometrischen Sensor zu untersuchen?
- 2) Gibt es Merkmale in den Bewegungsdaten der Patienten mit Alzheimer-Demenz, die sich von gesunden Personen unterscheiden?
- 3) Besteht eine Assoziation des Merkmals mit der Diagnose Alzheimer-Demenz?
- 4) Besteht eine Assoziation des Merkmals mit der Kognition?
- 5) Besteht eine Assoziation des Merkmals mit der Agitation?

III. METHODIK

3.1 STUDIENDESIGN

Bei der vorliegenden prospektiven Studie handelt es sich um ein interdisziplinäres Projekt zwischen der Universitätsmedizin Rostock und der Fakultät für Informatik und Elektrotechnik der Universität Rostock in Kooperation mit dem Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) Rostock. Insbesondere bei den Details der Signalanalyse fand eine enge Zusammenarbeit mit den Experten aus der Informatik statt. Insgesamt wurden 23 Ehepaare in die Studie eingeschlossen. Die Rekrutierung der Probanden erfolgte in der Gedächtnissprechstunde der Universitätsmedizin Rostock. Einschlusskriterien waren neben der Diagnose einer klinisch-wahrscheinlichen Alzheimer-Demenz nach den Kriterien der NINCDS-ADRDA bei einem der Partner das Zusammenleben beider Partner in der Häuslichkeit. Eine kognitive Beeinträchtigung des Partners wurde mittels MMST ausgeschlossen. Depressionen sowie Komorbiditäten oder Medikamente, die Einfluss auf das motorische System haben, führten zum Ausschluss aus der Studie. Von allen Probanden wurde neben einer internistischen und neurologischen Untersuchung eine ausführliche Eigen- und Medikamentenanamnese erhoben. Das Vorliegen einer möglichen Depression wurde mit dem Beck-Depressions-Inventar (BDI) und der Geriatrischen-Depressionsskala (GDS) evaluiert. Der kognitive Zustand der Probanden wurde mit der CERAD-NP-Testbatterie, dem Uhrentest und dem MMST ermittelt. Da diese Untersuchungen bereits in der Gedächtnissprechstunde stattfanden, mussten sie bei der jeweils erkrankten Person nur dann wiederholt werden, wenn die Erhebung der Daten länger als drei Monate zurücklag. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität Rostock geprüft und unter der Nummer A 2011 25 zugelassen.

3.2 NEUROPSYCHOLOGISCHE TESTUNG ZUR ERFASSUNG DES KOGNITIVEN STATUS

3.2.1 MINI-MENTAL-STATUS-TEST

Der Mini-Mental-Status-Test wird weltweit als Goldstandard zur Erfassung des kognitiven Status und zur Beurteilung des Schweregrads einer Demenz eingesetzt. Folstein und Folstein entwickelten den Test 1973, nachdem für die Untersuchung der geistigen Fähigkeiten nur Testungen mit einer Dauer über dreißig Minuten zur Verfügung standen, unter der Kenntnis, dass die Fähigkeit zur Aufmerksamkeit bei betagten Menschen und insbesondere solchen mit einer demenziellen Erkrankung bereits nach kurzer Zeit nachlässt. Der Test beschränkt sich ausschließlich auf die kognitiven Aspekte. Neben Fragen zur zeitlichen und örtlichen Orientierung werden das Kurzzeitgedächtnis, der Sprachgebrauch, Verständnis sowie grundlegende motorische Fähigkeiten und Aufmerksamkeit überprüft. Die Testdauer beträgt etwa fünf bis zehn Minuten. Bei mindestens 27 von maximal 30 erreichbaren Punkten liegt ein unauffälliges Testergebnis vor, 26-23 entsprechen einer leichten kognitiven Störung, 22-18 Punkte korrelieren mit einer leichten Demenz vor, bei 17-10 Punkten spricht man von moderater Demenz und 9–0 Punkte gehen mit einer schweren Demenz einher [27].

3.3 NEUROPSYCHOLOGISCHE TESTUNG ZUR ERFASSUNG VON AGITATION

3.3.1 COHEN-MANSFIELD-SKALA

Die Erfassung von Agitation im Rahmen der Alzheimer Krankheit erfolgte mit der Cohen-Mansfield-Skala. Diese wurde bereits 1986 entwickelt und ist eines der meistgenutzten Instrumente zur Erfassung von Agitation bei Patienten mit Demenz vom Alzheimer-Typ. Ursprünglich entwickelt wurde das Instrument durch das Beobachten von institutionalisierten Patienten durch geschultes Pflegepersonal. Der kognitive Zustand der Patienten war dabei unerheblich [80] [67]. Mit dem Schwerpunkt der Beurteilung von Agitation dient die Cohen-Mansfield Skala vor allem der Quantifizierung und eignet sich zur Verlaufsbeurteilung bei der Alzheimer Erkrankung im Rahmen dieser herausfordernden Verhaltensweise [40] [62] Depressive Verstimmungen, Psychosen, Veränderungen der zirkadianen Rhythmik und weitere vegetative Symptome wie Inkontinenz werden nicht berücksichtigt [62]. Der jeweils gesunde Partner wird zu der Häufigkeit des Auftretens bestimmter Verhaltensweisen auf einer Skala von null (niemals) bis sechs (mehrmals pro Stunde) befragt. Es existieren verschiedene Versionen der Cohen-Mansfield-Skala. Die in dieser Studie verwendete allgemeine Version fragt in den jeweiligen Kategorien folgende 29 Verhaltensweisen ab:

- 1) Verbal nicht-aggressives Verhalten: *Einfordern von Aufmerksamkeit, Wiederholen von Sätzen/ Fragen, Klagen/ sich beschweren, Negativismus*
- 2) Verbal aggressives Verhalten: *Fluchen, seltsame Geräusche von sich geben, Schreien, verbal sexuelle Annäherungsversuche*
- 3) Körperlich nicht-aggressives Verhalten: *Umherwandern, unangemessenes Kleiden/ Auskleiden, sich Verlaufen, Dinge horten, Dinge verstecken, allgemeine Unruhe, Essen unangemessener Dinge, repetitive Manierismen, unsachgemäßer Umgang mit Gegenständen*
- 4) Körperlich aggressives Verhalten: *Spucken, Schlagen, Treten, jemanden/ etwas packen/ fassen, Stoßen, Werfen, Beißen, Kratzen, absichtliches Fallenlassen, körperlich sexuelle Annäherungsversuche, Dinge zerreißen, sich selbst oder andere verletzen*

Es ergibt sich eine mögliche Gesamtpunktzahl von 0 bis 174 Punkten. In der Literatur findet sich zudem noch eine weitere Form der Auswertung, beginnend bei eins (niemals) bis sieben (mehrmals pro Stunde) [71]. Da für diese Skala keine standardisierte Beurteilung existiert [79], wurde diese Form in der vorliegenden Studie nicht berücksichtigt.

3.4 AKTIMETRISCHE DATENERFASSUNG

Über einen Zeitraum von drei Tagen wurde von den 23 Paaren das Bewegungsverhalten mit einem am Fußgelenk fixierten triaxialen Akzelerometer erfasst. Die Aufzeichnung erfolgte jeweils in der Häuslichkeit. Besonders wichtig war hierbei, dass die Probanden ihren gewohnten Alltagsaktivitäten nachgehen. Nach ausführlicher Instruktion durch einen geschulten Mitarbeiter aus dem Institut für Informatik und Elektrotechnik der Universität Rostock wurden die Sensoren bei beiden Partnern angelegt, anschließend wurden die oben genannten neuropsychologischen Testungen durchgeführt. Nach Abnahme der Sensoren erfolgte eine Qualitätsprüfung zum Ausschluss möglicher Fehler von Software oder Hardware. Der festgelegte Zeitrahmen der Aufzeichnung ermöglichte die Erfassung eines kompletten Tag-Nacht-Zyklus (von 22:00 Uhr an Tag eins bis 22:00 Uhr an Tag zwei) aller Probanden. Die Aufzeichnung erfolgte mit Bewegungssensoren der Marke Shimmer, die Abtastrate des Sensors betrug 50Hz.



ABBILDUNG 2: SHIMMER-SENSOR [81]

3.5 KONZEPT DER DATENANALYSE

3.5.1 VORVERARBEITUNG DER AKZELEROMETRISCHEN DATEN

Aus den gewonnenen Datensätzen der Beschleunigungssensoren wurde insbesondere die spektrale Struktur (das Frequenzspektrum) der Bewegungssignale betrachtet, die in der Hüllkurve der Beschleunigungsgröße abgebildet. Die abgetasteten Vektoren (x, y, z) des triaxialen Akzelerometers wurden mit Berechnungen der Beschleunigungsgröße $m = \sqrt{x^2 + y^2 + z^2}$ in ein skalares Signal konvertiert. Das Prinzip ist in Abbildung 3 dargestellt. Zunächst ist ein hochfrequentes Trägersignal zu sehen (a). (b) zeigt die vom hochfrequenten Trägersignal extrahierte Hüllkurve. Diese repräsentiert das Bewegungsverhalten. Aus dem amplitudenmoduliertem Trägersignal (c) wird die Hüllkurve dadurch extrahiert, dass erstens das Trägersignal gleichgerichtet wird und zweitens ein Tiefpass angewendet wird (gleitender Mittelwert). Der Tiefpassfilter dient der Befreiung von Störsignalen, wie zum Beispiel der Erdanziehungskraft (tiefe Frequenzen) oder zufälligem Rauschen (hohe Frequenzen). Der hier genutzte Bandpassfilter mit Bandkanten von 0,5 Hz und 5 Hz eliminierte alle Frequenzen ober- oder unterhalb dieser Grenzfrequenz. Der gewählte Frequenzbereich entspricht dem Bereich der menschlichen Bewegung. Aus dem nun erhaltenen sauberen Trägersignal konnte die Hüllkurve extrahiert werden, aus der die spektralen Merkmale betrachtet wurden.

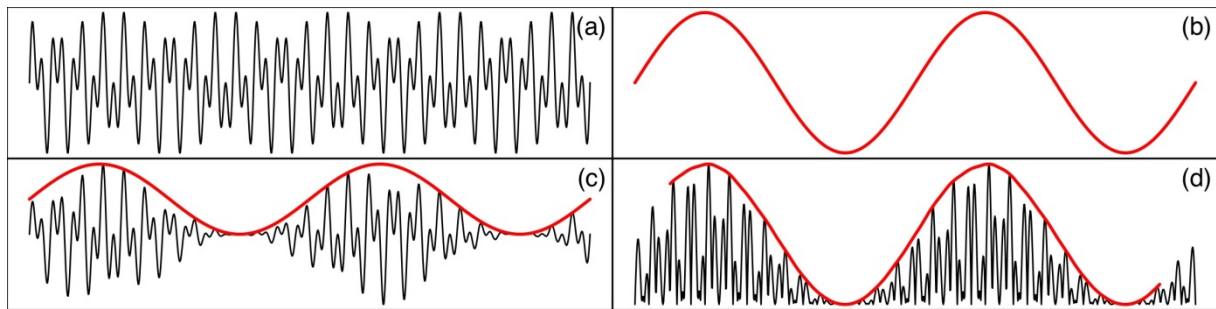


ABBILDUNG 3: EXTRAKTION DER HÜLLKURVE (A) HOCHFREQUENTES TRÄGERSIGNAL (B) HÜLLKURVENSIGNAL (C) SAUBERES TRÄGERSIGNAL (D) HÜLLKURVENSIGNAL NACH GLEICHRICHTUNG UND TIEFPASSFILTERUNG [81]

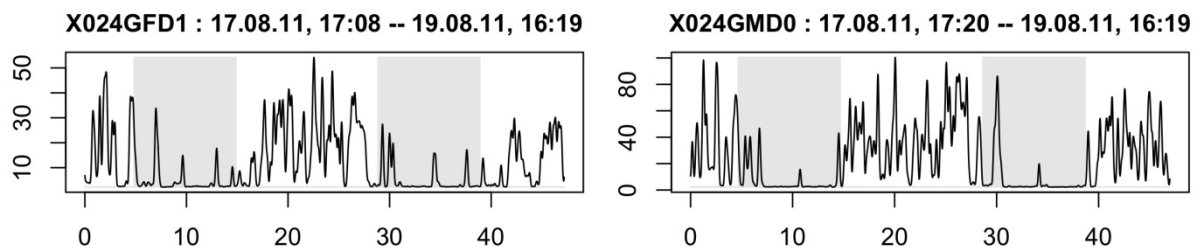


ABBILDUNG 4: BEWEGUNGSZYKLUS EINES ALZHEIMER-PATIENTEN UND EINER GESUNDEN KONTROLLPERSON (GFD1= GENDER FEMALE DIAGNOSIS ALZHEIMER`S DISEASE. GMD0=GENDER MALE DIAGNOSIS HEALTHY CONTROL) [81]

3.5.2 MERKMALSELEKTION UNTER ANWENDUNG DER FOURIER-TRANSFORMATION

Davon ausgehend, dass Verhaltensauffälligkeiten bei Demenzpatienten jederzeit auftreten können, wurde ein Satz von zeitinvarianten Merkmalen gesucht. Ein dafür geeignetes Verfahren ist die Fourier-Transformation, bei der aperiodische Signale in ein periodisches Spektrum zerlegt werden. Somit lässt sich erkennen, mit welcher Intensität und Schwingung ein bestimmtes Signal abgebildet ist. Jede Frequenz wird durch eine Amplitude (entspricht der Stärke des Signals) und eine Phase (entspricht dem Zeitpunkt, an dem der Zyklus beginnt) charakterisiert. Unter der Annahme, dass die Bewegungsmerkmale zeitunabhängig sind, wurde die Phase zur Repräsentation der Fourier-Transformation entfernt und lediglich die Amplitude verwendet. Nach Berechnung der Fourier-Transformation wurde der resultierende Koeffizientenvektor zur Energieeinheit skaliert. Zusätzlich wurden alle Effekte, die zu gesteigerter oder reduzierter Aktivität geführt haben, wie beispielsweise Abweichungen der Sensitivität des Sensors oder systematische Fehler des Sensors, aus den Datensätzen der Bewegungsprotokolle entfernt. Für die weitere Untersuchung der Bewegungsdaten durch die Klassifikationsmodelle wurde lediglich die spektrale Struktur betrachtet.

3.5.3 DIMENSIONALITÄTSREDUKTION UNTER ANWENDUNG DER HAUPTKOMONENTENANALYSE

Mit der Festlegung einer oberen Frequenzgrenze von 0,05 Hz (20 Sekunden pro Zyklus) für die Hüllkurve ergaben sich für die Fourier-Transformation eines 24-Stunden-Signalabschnitts die Koeffizienten X_0 bis X_{4320} , wobei der Koeffizient X_0 , der Gleichspannungsanteil, vernachlässigt werden konnte. Die verbleibenden Koeffizienten X_1 bis X_{4320} spannten einen Merkmalsraum von 4320 Dimensionen auf. Unter der Annahme, dass für die folgenden Analysen lediglich Verhaltensaspekte relevant sind, die sich in Zeitskalen von einigen Minuten (oder mehr) äußern, wurden weiterführend lediglich die unteren 200 Koeffizienten betrachtet. Die Koeffizienten X_1 bis X_{200} bildeten nun einen 200-dimensionalen Raum. Da die Anzahl der Studienteilnehmer ($n=46$ Personen) sehr viel geringer war als die Anzahl der 200 Merkmaldimensionen, wurde unter Anwendung der Hauptkomponentenanalyse die Anzahl der Dimensionen auf 46 reduziert. Die Hauptkomponentenanalyse berechnet die Eigenvektoren aus der Korrelationsmatrix (das heißt, die Hauptachsen des Kovarianzellipsoids), die hier als unabhängige zeitliche Aktivitätsmuster zu verstehen sind. Jeder Eigenvektor ist eine Dimension des transformierten Merkmalraumes (Faktor der Hauptkomponentenanalyse).

3.6 KONSTRUKTION DES MERKMALS

3.6.1 KONSTRUKTION DES MERKMALS ANHAND VON KLASSIFIKATOREN

Kern der vorliegenden Untersuchungen war die Frage, ob sich die gemessenen Bewegungsdaten der Alzheimer-Patienten von den Bewegungsdaten der gesunden Personen unterscheiden. Unter Nutzung der Klassifikatoren Lineare Diskriminantenanalyse (LDA) und Quadratische Diskriminantenanalyse (QDA) erfolgte eine Gruppenzuordnung (DG=Demenzgruppe oder KG=Kontrollgruppe) jedes Probanden anhand der berechneten Faktoren der Hauptkomponentenanalyse. Zunächst wurde untersucht, ob es bestimmte Zeitfenster innerhalb eines 24-Stunden-Zyklus gibt, bei denen durch die Krankheit induzierte Abweichungen des Bewegungsmusters gehäuft auftreten. Hierzu wurden Faktoren der Hauptkomponentenanalyse für sechs verschiedene Zeitfenster berechnet. Zwei 24-Stunden-Zyklen von 22:00 Uhr-22:00 Uhr (Tag, Nacht) und von 24:00 Uhr-24:00 Uhr (ein Kalendertag), um die Anfälligkeit des zirkadianen Rhythmus gegenüber der zeitlichen Position zu testen. Weiterhin wurden vier kleinere Zeitfenster berechnet: von 22:00 Uhr-05:00 Uhr (Nacht), von 24:00 Uhr-05:00 Uhr (Nachtkern), von 05:00 Uhr-12:00 Uhr (Morgen) und von 12:00 Uhr-24:00 Uhr (Nachmittag). Um die notwendige zeitliche Auflösung der durch die Alzheimer-Demenz bedingten Abweichungen in den Aktivitätshüllen zu identifizieren, wurden fünf unterschiedliche

Tiefpassfilter (0,5, 5, 25, 50 und 250 mHz) mit 2000, 200, 40, 20 und 4 Sekunden pro Zyklus eingesetzt. Für jede mögliche Kombination aus Klassifikator (LDA oder QDA), Zeitfenster (eins von sechs) und Filtereinstellungen (eins von fünf) wurden Klassifikationsmodelle erstellt. Diese konnten bis zu fünf Merkmale der Faktoren der Hauptkomponentenanalyse nutzen, um zwischen der Demenzgruppe und der gesunden Gruppe zu trennen. Die Einschränkung auf maximal fünf Merkmale diente dem Verhindern einer Überanpassung. Für jede der sechzig Modell-Konfigurationen wurde die optimale Kombination der Faktoren der Hauptkomponentenanalyse gesucht, dabei wurde die Modell-Leistung mit der Leave-one-out-Kreuzvalidierung bewertet. Die Quadratische Diskriminantenanalyse liefert bei der Klassifikation für jeden Datensatz x die a-posteriori-Wahrscheinlichkeit, dass es sich um eine Person aus der Demenzgruppe handelt. Die Wahrscheinlichkeit für $x=DG$ ist dann $1-P(x=DG)$. Dieser Zahlenwert wird im Folgenden als akzelerometrischer Bewegungsmarker (engl.: accelerometric motion score, AMS) bezeichnet.

3.6.2 KONSTRUKTION DES MERKMALS MIT DER DIAGNOSE ANHAND DER ROC-KURVE

Das Erstellen einer Receiver Operating Characteristic-Kurve (ROC-Kurve; auch: Grenzwertoptimierungskurve) ermöglicht eine Beurteilung und Optimierung analytischer Statistiken, weshalb dieses Verfahren zur Überprüfung der Gültigkeit unserer Hypothese angewandt wurde. Von jedem Schwellenwert werden in Form von Sensitivität und Spezifität die relativen Häufigkeitsverteilungen ermittelt, wobei die Sensitivität in die Ordinate und die 1-Spezifität in die Abszisse eines Diagramms eingetragen werden, resultierend in einer aufsteigenden Kurve. Der Schwellenwert für die Klassifikation beträgt hier 0,5, so dass der Datensatz bei einem Wert $<0,5$ der Demenzgruppe zugehörig klassifiziert wird. Weiterhin wird die AUC (engl.: area under the curve) ermittelt. Dazu wird jeder Schwellenwert t für alle Datensätze x als DG klassifiziert, wenn $P(x=DG) > t$. Anschließend werden für das Klassifikationsergebnis die Sensitivität s und die Spezifität p bestimmt und der Punkt $(s, 1-p)$ in den AUC-Bereich eingetragen. Die Berechnung der AUC erfolgte durch den Wilcoxon-Mann-Whitney Test.

3.6.3 KONSTRUKTION DES MERKMALS MIT DER KOGNITION UND DER AGITATION ANHAND VON REGRESSIONSMODELLEN

Von weiterem Interesse war die Frage, ob die identifizierten Merkmale mit dem MMST und der Cohen-Mansfield-Skala korrelieren. Anhand von ausgewählten Fourier-Koeffizienten wurden Regressionsmodelle des MMST und $\sqrt{\text{MMST}}$ gebildet. Letzteres diente dem Erzielen von Linearität, nachdem der MMST in einer vorangegangenen Studie ein Nicht-lineares Verhalten zeigte [82]. Für beide Modelle wurden abhängige Variablen mit unterschiedlichen Konstellationen hinsichtlich Zeitfenster, Größe der Kohorte (Gesamte Stichgruppe und Demenzgruppe) und Filtereinstellungen gebaut, die insgesamt 120 Konfigurationen ergaben. Relevante Prädiktorvariablen wurden unter Anwendung der step-Funktion des Statistikprogramms R iterativ zu einem zunächst leeren Modell hinzugefügt. Auch hier erfolgte die Einschränkung auf fünf Variablen, um eine Überanpassung zu vermeiden.

3.6.4 KONSTRUKTION DES MERKMALS MIT DER AGITATION ANHAND DER ROC-KURVE

Die Ergebnisse der Klassifikatoren (Quadratische Diskriminantenanalyse, Lineare Diskriminantenanalyse, k-nearest-neighbors, Support Vektormaschinen) in der ROC-Kurve wurden zusätzlich mit den Ergebnissen aus der Cohen-Mansfield-Skala verglichen. Von den gesunden Partnern wurde die Cohen-Mansfield-Skala nicht erhoben, da hierzu die erkrankten Personen hätten befragt werden müssen. Zum Vervollständigen der Daten der gesunden Personen hinsichtlich der Genauigkeit der Cohen-Mansfield-Skala im Vergleich mit den sensorbasierten Daten wurden zwei unterschiedliche Methoden angewandt:

- 1) Allen gesunden Partnern wurde die kleinste mögliche Punktzahl von null zugeordnet, um eine erleichterte Zuordnung zwischen beiden Gruppen zu gewährleisten.
- 2) Unter der Annahme, dass auch gesunde Personen von Zeit zu Zeit agitierte Verhaltensweisen aufweisen, erfolgte für jede der aus den vier Kategorien (verbal nicht-aggressives Verhalten, verbal aggressives Verhalten, körperlich nicht-aggressives Verhalten, körperlich aggressives Verhalten) abgefragten 29 Verhaltensweisen eine Zuweisung von 25% für den Faktor eins (weniger als einmal pro Woche). Dadurch erhielt jede Person der gesunden Kontrollgruppe einen Maximalwert von sieben Punkten in der Cohen-Mansfield-Skala. In Anlehnung an die von Tractenberg et al. festgesetzte Obergrenze für agitiertes Verhalten bei gesunden,

älteren Personen entspricht dies einem konservativen Ansatz für die Zuordnung agitierter Verhaltensweisen innerhalb der gesunden Kontrollgruppe.

IV. ERGEBNISSE

4.1 STUDIENPOPULATION

Alter

Das durchschnittliche Alter der Studienteilnehmer betrug zum Zeitpunkt der Datenerfassung 73,13 (SD 8,96) Jahre bei den Alzheimer-Patienten und in der Kontrollgruppe 72,65 (SD 9,74) Jahre. Bei den Alzheimer Patienten, von denen die Cohen-Mansfield-Skala erhoben wurde (n=19), betrug das Durchschnittsalter 72,53 (SD 9,64) Jahre. Das Alter zwischen den beiden Gruppen (Alzheimer Patienten und Kontrollgruppe) unterschied sich nicht signifikant ($t_{(44)}=0,173$, $p=0,86$).

Bildungsjahre

Die Studienteilnehmer der Demenzgruppe konnten 11,65 (SD 3,02) Bildungsjahre vorweisen, in der Kontrollgruppe betrugen diese 13,04 (SD 2,38) Jahre. Die Bildungsjahre zwischen den beiden Gruppen zeigten einen signifikanten Unterschied (Mann-Whitney-U=169, $p=0,035$).

TABELLE 2: DEMOGRAPHISCHE DATEN DER STUDIENPOPULATION [81]

Demographische Daten der Studienpopulation und MMST				
	Alzheimer-Patienten		Kontrollgruppe	
Population (weiblich)	23	(12)	23	(11)
Alter in Jahren (SD)	73,13	(8,96)	72,65	(9,74)
MMST (SD)	18,91	(7,23)	28,61	(1,47)
Bildungsjahre (SD)	11,65	(3,02)	13,04	(2,38)
Demographische Daten der Alzheimer Patienten und CMAI				
Population (weiblich)	19	(10)		
Alter in Jahren (SD)	72,53	(9,64)		
CMAI (SD)	10,42	(7,58)		
Bildungsjahre (SD)	11,74	(2,92)		

4.2 KOGNITIVER STATUS DER STUDIENGRUPPE

Die Teilnehmer der Demenzgruppe erzielten im Mini Mental Status Test 18,91 ($SD=7,23$) Punkte, was einer leichten Demenz entspricht. Der niedrigste Wert betrug acht Punkte. Ein Proband erzielte 28 Punkte. Die Kontrollgruppe erreichte Werte von 28,61 ($SD=1,47$) Punkten. Der kognitive Status zwischen den beiden Gruppen unterschied sich signifikant (Mann-Whitney- $U=12,5$, $p<0,001$).

4.3 AUSPRÄGUNG VON AGITIERTEM VERHALTEN IN DER DEMENZGRUPPE

Die Cohen-Mansfield Skala wurde bei insgesamt 19 Personen aus der Demenzgruppe erhoben, davon waren zehn Personen weiblich. Hier fand sich ein Durchschnittswert von 10,42 ($SD=7,58$) Punkten bei 174 möglichen Punkten. Der Maximalwert betrug 32 Punkte, bei einer Person war die Cohen-Mansfield Skala mit null Punkten unauffällig. Die nicht-aggressiven Verhaltensweisen waren mit 4,63 ($SD=3,27$) Punkten am stärksten ausgeprägt, gefolgt von den körperlich nicht-aggressiven Verhaltensweisen mit 3,47 ($SD=5,08$) Punkten. Verbal aggressives Verhalten war mit 1,37 ($SD=1,62$) Punkten weniger stark ausgeprägt; ebenso körperlich aggressives Verhalten mit 0,58 ($SD=1,39$) Punkten. Aus organisatorischen Gründen konnte die Cohen-Mansfield-Skala bei vier Personen nicht abgefragt werden. Um die fehlenden Daten zu vervollständigen, wurde hier jeweils die größte mögliche Punktzahl mit dem Ziel einer maximalen Gruppentrennung zugunsten der Cohen-Mansfield-Skala vergeben.

4.4 AKTIMETRISCHE DATEN

Die durchschnittliche Aufzeichnungsdauer der akzelerometrischen Bewegungssensoren betrug 53,4 Stunden ($SD=8,9$ Stunden) mit daraus resultierenden $9,61 \times 10^6$ Proben ($SD=1,61 \times 10^6$ Proben) innerhalb eines Datensatzes. Bei insgesamt 2455,8 Stunden Aufzeichnungsdauer ergab sich ein Datenvolumen von 18,4 GByte.

4.5 ASSOZIATION DES MERKMALS MIT DEN KLASSIFIKATOREN

Die dreißig Modelle, die mit der Quadratischen Diskriminantenanalyse trainiert wurden, erzielten im Vergleich mit den dreißig Modellen, die mit der Linearen Diskriminantenanalyse trainiert wurden, signifikant bessere Ergebnisse (Wilcoxon-Rangsummentest, $W=180,5$, $p<0,001$). Im Folgenden wurde sich deshalb für weitere Klassifikationen auf die Verwendung der Quadratischen Diskriminantenanalyse konzentriert. Weiterhin konnte ein signifikanter Einfluss der Zeitfenster über die 6×5 Modelle der Quadratischen Diskriminantenanalyse gezeigt werden (Friedman Test, $\chi^2_{(5)}=12,56$, $p=0,031$); die besten Werte erzielte das Zeitfenster Tag-Nacht (22:00 Uhr–22:00 Uhr) (Wilcoxon-Rangsummentest, $W=41,5$, $p=0,007$). Der beste Filter war der 0,05Hz Tiefpassfilter.

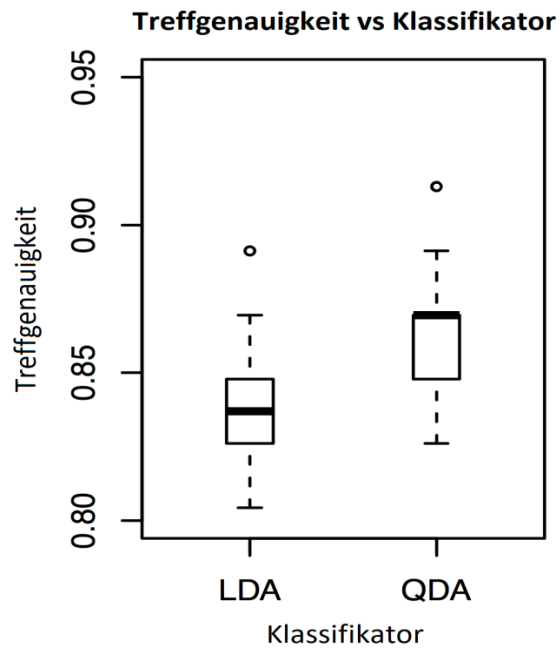


ABBILDUNG 5: TREFFGENAUIGKEIT VS. KLASSIFIKATOR [81]

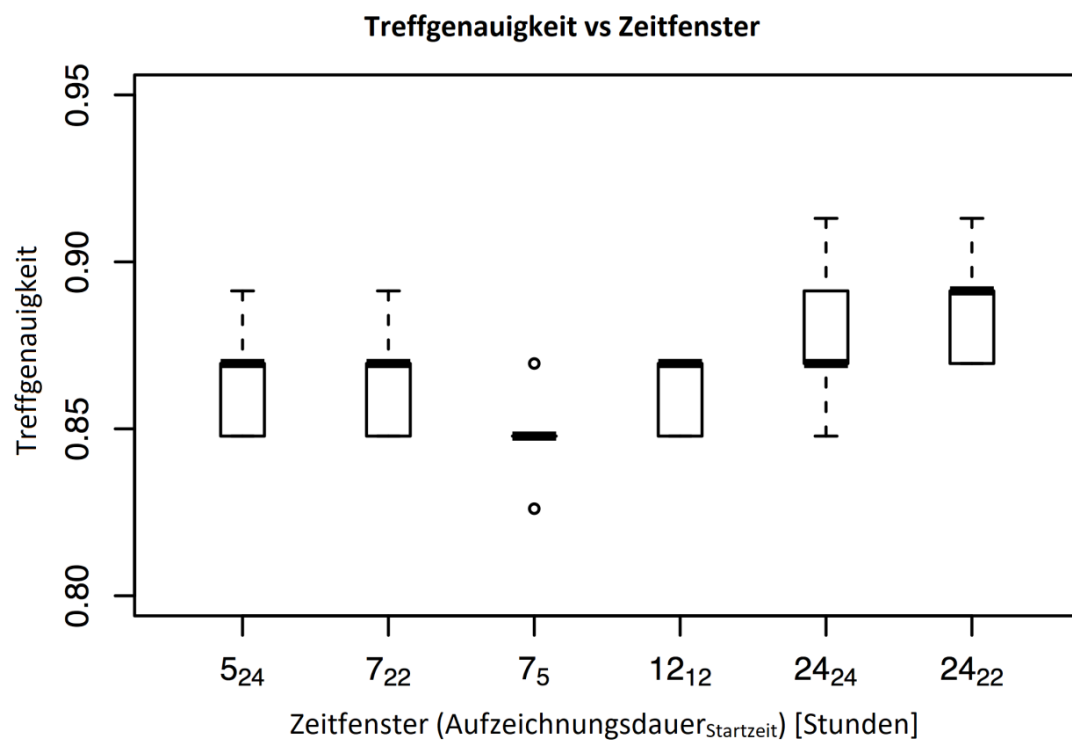


ABBILDUNG 6: TREFFGENAUIGKEIT VS. ZEITFENSTER [81]

4.6 ASSOZIATION DES MERKMALS MIT DER DIAGNOSE

Die beste Kombination (QDA, Zeitfenster 22:00 Uhr–22:00 Uhr, Filter mit 0,05 Hz) erzielte eine Klassifikationsgenauigkeit des Merkmals mit der Diagnose von 91% mit der Leave-one-out Kreuzvalidierung. Die Spezifität erreichte 0,96, die Sensitivität 0,87. In Zahlen gesprochen bedeutet dies: 22 Aufzeichnungen wurden als richtig positiv klassifiziert, zwanzig als richtig negativ, drei als falsch positiv und eine als falsch negativ. Die geringste Klassifikationsgenauigkeit von allen sechzig Modellen erreichte eine Genauigkeit von 78% (Spezifität 0,74, Sensitivität 0,74).

4.7 ASSOZIATION DES MERKMALS MIT DER KOGNITION ANHAND DES REGRESSIONSMODELLS

Das lineare Regressionsmodell erreichte unter Berücksichtigung aller Probanden, dem Tag-Nacht-Zeitfenster (22:00 Uhr–22:00 Uhr) und der abhängigen Variable MMST ein Bestimmtheitsmaß von $R^2=0,703$ ($F_{(5,40)}=18,9$, $p<0,001$). In der Untergruppe der Demenz-Patienten wurde ein Bestimmtheitsmaß von $R^2=0,95$ erreicht (Zeitfenster Tag-Nacht, abhängige Variable $\sqrt{\text{MMST}}$). Zwischen dem MMST und dem akzelerometrischen Bewegungsmarker zeigte sich eine signifikante Zuordnung ($R^2=0,206$, $F_{(1,44)}=11,39$, $p=0,0016$). Dennoch erklärte dieses Modell lediglich 20,6% der Varianz des MMST.

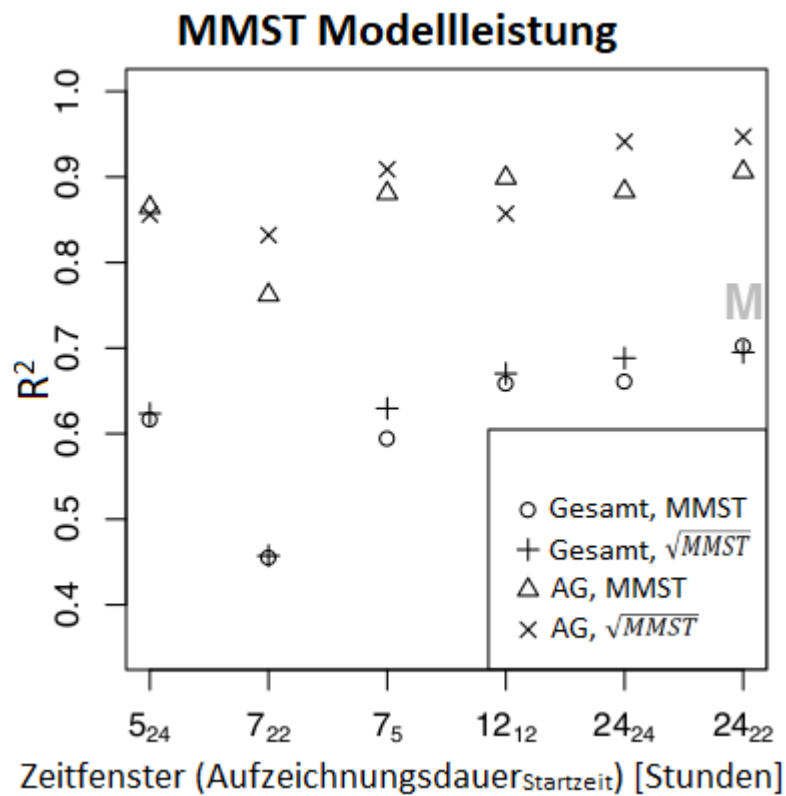


ABBILDUNG 7: MMST MODELLEISTUNG [81]

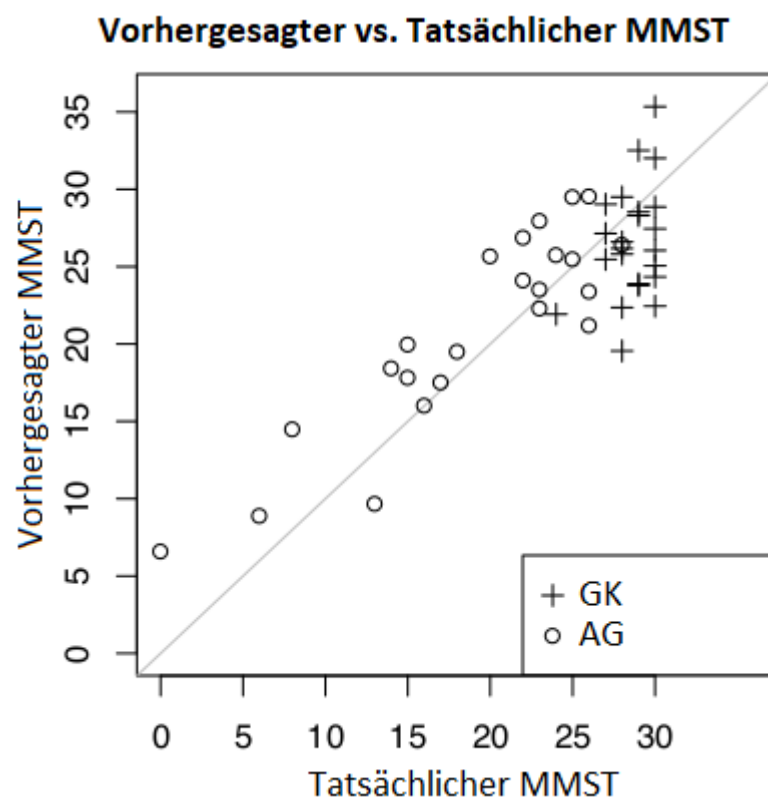


ABBILDUNG 8: VORHERGESAGTER VS. TATSÄCHLICHER MMST [81]

4.8 ASSOZIATION DES MERKMALS MIT DER AGITATION ANHAND VON REGRESSIONSMODELLEN

Ein lineares Modell, welches den akzelerometrischen Bewegungsmarker als Vorhersage nutzte, mit einem vorgegebenen Faktor aus der Kategorie körperlich nicht-aggressives Verhalten, zeigte eine signifikante Assoziation zwischen den körperlich nicht-aggressiven Verhaltensweisen und dem akzelerometrischen Bewegungsmarker ($R^2=0,227$, $F_{(1,17)}=4,97$, $p=0,0393$). Dabei erklärten sich 22,7% der Varianz der körperlich nicht-aggressiven Verhaltensweisen.

4.9 ASSOZIATION DES MERKMALS MIT DER AGITATION ANHAND DER ROC-KURVE

Zunächst erfolgte ein Vergleich der hier verwendeten Klassifikatoren Quadratische Diskriminantenanalyse, naive Bayes (NB), k-nearest neighbors (k-NN) und der Support Vektor Maschinen Klassifikation (SVM). Die Quadratische Diskriminantenanalyse erzielte die besten Ergebnisse bei der Untersuchung der Bewegungsmerkmale (siehe Abb. 10). Zusätzlich wurden ROC-Kurven für die Cohen-Mansfield Skala erstellt (siehe Abb. 11). Die Ergebnisse in der Cohen-Mansfield Skala zeigten für die aggressiven Verhaltensweisen keine Korrelation mit dem Mini-Mental-Status-Test (Spearman`s rho für körperlich aggressives Verhalten: $\rho_{(17)}=-0.033$, $p=0.89$, für verbal aggressives Verhalten: $\rho_{(17)}=0.16$, $p=0.52$), so dass sich im Folgenden auf die nicht-aggressiven Verhaltensweisen (verbal und körperlich) konzentriert wurde. In der ROC-Kurve wurde ersichtlich, dass die Sensitivität für die körperlich nicht-aggressiven Verhaltensweisen sogar bei der Zuordnung von null Punkten für die nicht-aggressiven Verhaltensweisen geringere Werte erzielte als die Bewegungsdaten. Somit war die Sensitivität bei allen untersuchten Varianten geringer als die Sensitivität des akzelerometrischen Bewegungsmarkers.

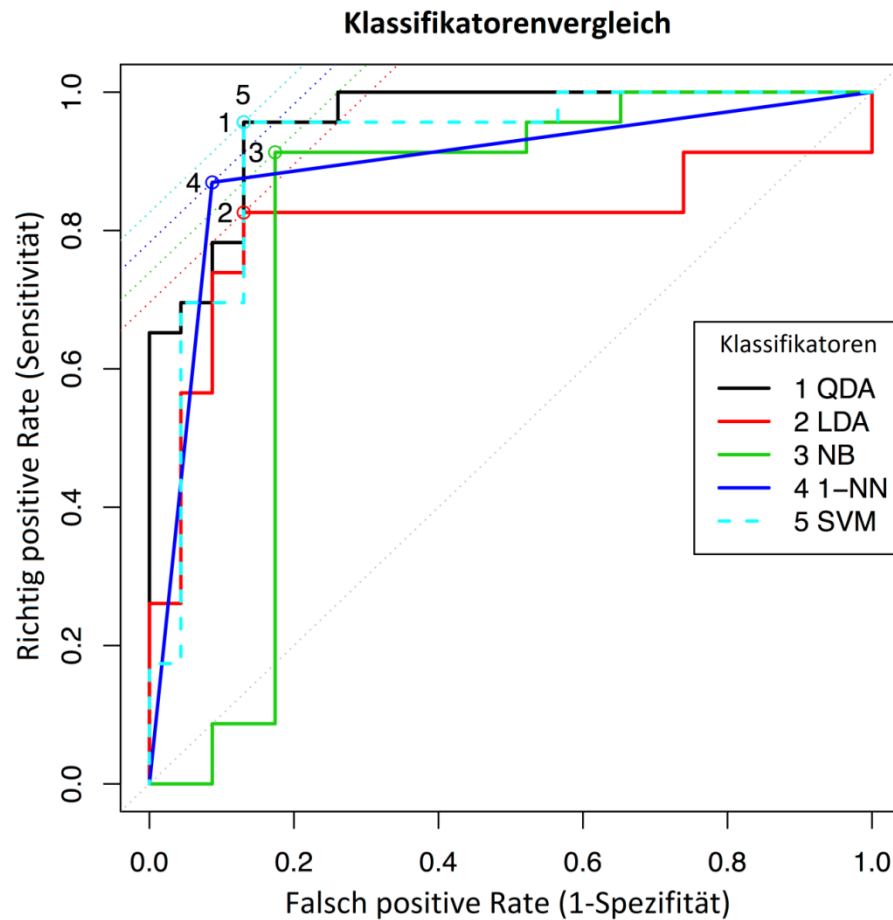


ABBILDUNG 9: ROC-KURVE FÜR KLASSIFIKATOREN [81]

TABELLE 3: ERGEBNISSE DER ROC-KURVE BEIM VERGLEICH DER VERSCHIEDENEN KLASSIFIKATOREN. F1=KOMBINIERTES MAß FÜR GENAUIGKEIT UND TREFFERQUOTE [81]

	Genauigkeit	Sensitivität	Spezifität	F1	AUC
QDA	0.91	0.96	0.87	0.92	0.96
LDA	0.85	0.83	0.87	0.84	0.81
NB	0.87	0.91	0.83	0.88	0.80
1-NN	0.89	0.87	0.91	0.89	0.89
SVM	0.91	0.96	0.87	0.92	0.92

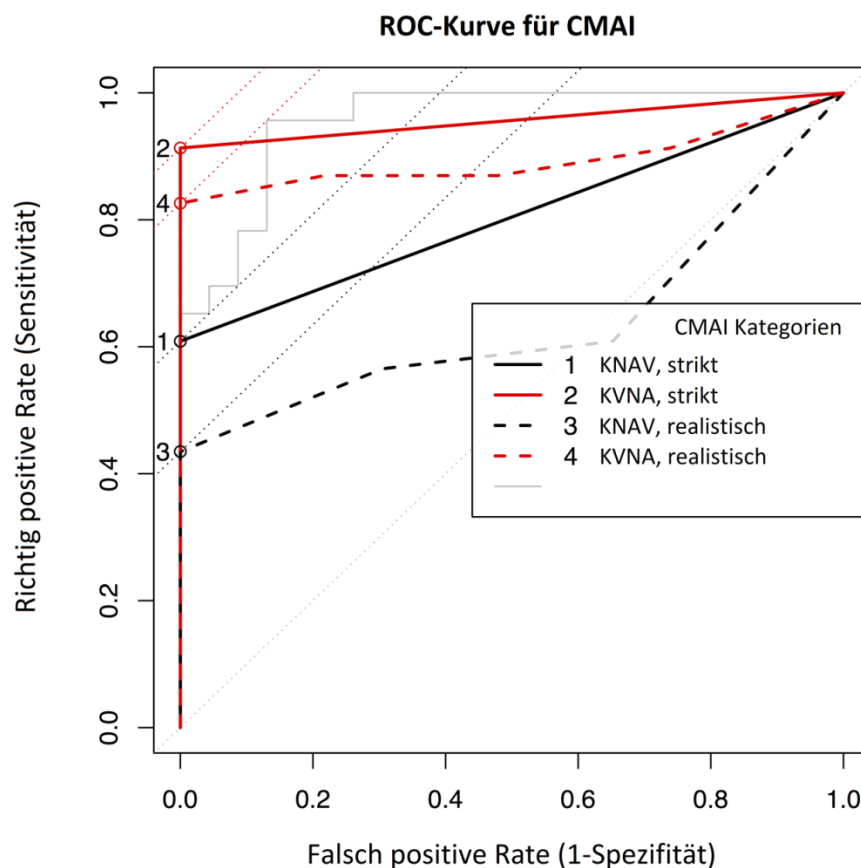


ABBILDUNG 10: ROC-KURVE FÜR CMAI (KNAV=KÖRPERLICH NICHT-AGGRESSIVES VERHALTEN, KVNA=KÖRPERLICH/VERBAL NICHT-AGGRESSIVES VERHALTEN; STRIKT=WENN WERT >0 WIRD PERSON DER DEMENZGRUPPE ZUGEORDNET) [81]

TABELLE 4: ERGEBNISSE DER ROC-KURVE BEIM VERGLEICH DER EINZELNEN KATEGORIEN DER COHEN-MANSFIELD-SKALA. TRESH=SCHWELLENWERT, DER VERWENDET WIRD, UM EINE PERSON DER DEMENZGRUPPE ZUZUORDNEN (CMAI-WERT >0 =DG) [81]

	Genauigkeit	Sensitivität	Spezifität	F1	Tresh	AUC
KNAV, strikt	0.80	0.61	1.00	0.76	>0.00	0.80
KVNA, strikt	0.96	0.91	1.00	0.95	>0.00	0.96
KNAV, realistisch	0.72	0.43	1.00	0.61	>2.00	0.89
KVNA, realistisch	0.91	0.83	1.00	0.90	>3.00	0.89

4.10 KORRELATION DER AKTIVITÄTSPROFILE ZWISCHEN DER DEMENZGRUPPE UND DER KONTROLLGRUPPE

Zur Beantwortung der Frage, ob die Bewegungsmuster zwischen den einzelnen Gruppen korrelieren, wurden diese untereinander verglichen. Dazu erfolgten Analysen über Korrelationen von Umfangsvektoren innerhalb eines Paares, den Alzheimer Patienten, der gesunden Kontrollgruppe und nicht zusammengehörenden Partnern unter Anwendung des T-Tests mit Fischer-transformierten Korrelationswerten. Innerhalb der einzelnen Paare zeigt sich eine größere Korrelation des Bewegungsverhaltens als zwischen den getrennten Gruppen (Alzheimer Patienten und gesunde Kontrollgruppe) oder gemischten Gruppen ($t_{(22)}=2.93$, $p=0.0077$). Des Weiteren korreliert das Bewegungsverhalten innerhalb der gesunden Kontrollgruppe stärker als das Bewegungsverhalten innerhalb der Alzheimer Gruppe ($t_{(22)}=5.65$, $p<0.001$). Interessanterweise korrelieren die Bewegungsmerkmale zwischen Alzheimer Patienten und anderen gesunden Personen (nicht-Partner) stärker als zwischen anderen Alzheimer Patienten ($t_{(22)}=2.54$, $p=0.019$). Abb. 9 zeigt eine mögliche geometrische Interpretation der Bewegungsmuster, die diese Ergebnisse erklärt. Der innere Kreis repräsentiert die gesunde Kontrollgruppe. Diese bildet ein einheitliches Normprofil. Im äußeren Kreis sind die Bewegungsmerkmale der Alzheimer-Gruppe abgebildet. Die Personen der Demenz-Gruppe entfernen sich ohne bestimmtes Muster vom Bewegungsprofil der gesunden Kontrollgruppe. Zwischen innerem und äußerem Kreis herrscht eine stärkere Korrelation als innerhalb des äußeren Kreises.

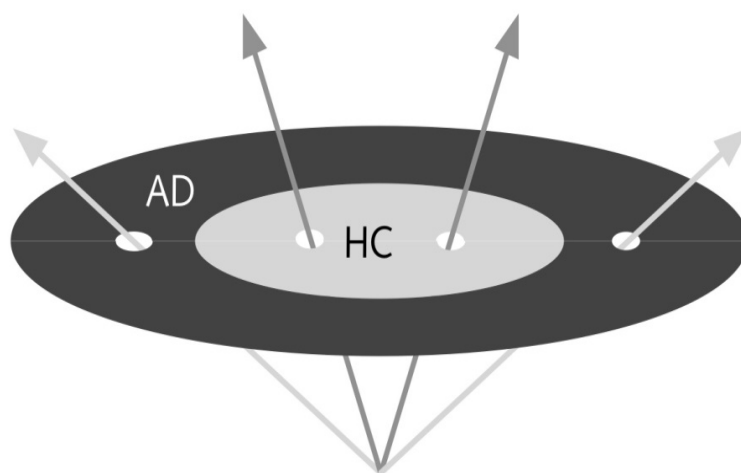


ABBILDUNG 11: GEOMETRISCHE INTERPRETATION DER KORRELATIONSANALYSE [81]

V. DISKUSSION

Diese Studie untersuchte das Bewegungsverhalten von in der Häuslichkeit zusammenlebenden Paaren (n=23), von denen jeweils ein Partner die Diagnose einer klinisch wahrscheinlichen Alzheimer-Demenz aufwies und der andere Partner zum Zeitpunkt der Datenerhebung keine kognitiven Einschränkungen zeigte. Die akzelerometrischen Daten wurden mit Hilfe eines am Fußgelenk befestigten triaxialen Bewegungssensors über eine Dauer von insgesamt fünfzig Stunden erhoben. Im Fokus der vorliegenden Untersuchungen war die Evaluierung, ob das Bewegungsverhalten der Alzheimer-Patienten vergleichend zu dem Bewegungsverhalten der Kontrollgruppe Unterschiede aufweist und ob die Detektion der Bewegungsänderungen bei Alzheimer-Patienten ebenso genau ist wie die Erfassung von agitiertem Verhalten durch die Cohen-Mansfield-Skala. Des Weiteren wurde untersucht, ob sich die Bewegungsauffälligkeiten mittels aktimetrischer Verfahren detektieren lassen bevor agitierte Verhaltensweisen mittels Cohen-Mansfield-Skala erfasst werden können.

5.1 INTERPRETATION DER AGITATION

Agitation zählt zu den schwerwiegendsten und gleichzeitig zu den am häufigsten auftretenden Symptomen der herausfordernden Verhaltensweisen bei der Alzheimer Krankheit. Je nach Schwere der Erkrankung liegt die Prävalenz zwischen 22% und 88%. Diese hohe Varietät ist zum einen durch unterschiedliche Studienpopulationen erklärbar, zum anderen wird sie durch die verschiedenen zur Verfügung stehenden subjektiven Tests bedingt [71]. Ein weiterer Grund ist auf unterschiedlichste Definitionen des Begriffs „Agitation“ zurückzuführen, wenngleich Cohen-Mansfield den Begriff klar definiert haben. Dies spiegelt sich auch bei der klinischen Erfassung von Agitation durch die zur Verfügung stehenden Instrumente wider. Während die Cohen-Mansfield-Skala Ruhelosigkeit und verbale Aggression zu den agitierten Verhaltensweisen zählt, sind diese in der Beurteilungsskala des Verhaltens bei Demenz (BRSD) den Untergruppen als repräsentative Verhaltensweisen für Aggression, Trägheit und Verhaltensdysregulation zugeordnet [45]. In der hier untersuchten Studienpopulation zeigte sich lediglich eine milde Ausprägung agitierten Verhaltens. Dieses erklärt sich bei Betrachtung des kognitiven Status der Studiengruppe. Die Demenzpatienten erreichten im MMST durchschnittlich 18,91 (SD 7,23) Punkte, was einer leichten Demenz entspricht [27]. Herausfordernde Verhaltensweisen im Rahmen der Alzheimer-Erkrankung manifestieren sich häufig erst im fortgeschrittenen Stadium [83] [84] und insbesondere für die Agitation ist eine Zunahme bei progredientem Krankheitsverlauf beschrieben [85]. Als weiterer Grund für die milde Ausprägung der Agitation ist der Rahmen der hier durchgeführten Untersuchungen in

der Häuslichkeit der Studienteilnehmer zu nennen. Institutionalisierte Patienten mit Alzheimer-Demenz zeigen häufiger herausfordernde Verhaltensweisen vergleichend zu Patienten, die zu Hause betreut werden [86] [44]. Die am häufigsten aufgetretenen Verhaltensweisen waren in der vorliegenden Studiengruppe die nicht-aggressiven Verhaltensweisen. Hier zeigten sich die verbal nicht-aggressiven Verhaltensweisen häufiger als die körperlich nicht-aggressiven Verhaltensweisen. Dieses Ergebnis deckt sich mit weiteren, größeren Studien [8].

5.2 ERFASSUNG DER AKZELEROMETRISCHEN DATEN

Entgegen der in der Literatur häufig beschriebenen Positionierung des Bewegungssensors am Handgelenk [75] erfolgte in dieser Studie die Positionierung des verwendeten triaxialen Akzelerometers am Fußgelenk. Diese Position liefert präzise Informationen über die Körperhaltung des Probanden und sie ermöglicht eine genaue Abschätzung der zurückgelegten Wegstrecke. Andere Studien beschreiben weiterhin, dass eine Positionierung des Bewegungssensors am Handgelenk eine schlechtere Signalauflösung liefert als beispielsweise die Positionierung des Sensors am Fußgelenk [87] [88]. Die für aktimetrische Untersuchungen genutzte Aufzeichnungsdauer beträgt klassischerweise drei bis fünf Tage [87]. Um eine hinreichende Anzahl von Zyklen während der Aufzeichnung zu erhalten, werden Merkmale mit niedrigen Frequenzen und einer dementsprechend langen Aufzeichnungsdauer benötigt. Die hier vorliegende Studie konzentrierte sich auf die Verwendung von Merkmalen mit hohen Frequenzen. Die jeweiligen Aktivitätsänderungen wurden mit einer Minutenskala erfasst. Das Entfernen der Phaseninformation aus den Fourier-transformierten Daten der Hauptkomponentenanalyse hat den Nachteil, dass die resultierenden Hauptkomponenten nicht ohne Probleme wieder in die zeitliche Domäne zurück transformiert werden können. Möglicherweise lassen sich die zeitlichen Strukturen anhand von Korrelationsmustern mit den Aktivitätsstrukturen verstehen, dieser Ansatz liegt jedoch außerhalb der hier vorliegenden Untersuchungen.

5.3 INTERPRETATION DES MERKMALS INNERHALB DER BEWEGUNGSSTRUKTUREN

Die Ergebnisse der Untersuchungen zeigten eine hohe Klassifikationsgenauigkeit der unterschiedlichen Herangehensweisen mit den Klassifikatoren und den Parametern der spektralen Bewegungseigenschaften. Dieses impliziert, dass die Spektralstruktur der körperlichen Aktivität in der klinischen Diagnose der Alzheimer-Demenz abgebildet ist. Auch der Vergleich der Klassifikationsgenauigkeit des akzelerometrischen Bewegungsmarkers mit der Klassifikationsgenauigkeit der Cohen-Mansfield-Skala in der Analyse der Grenzwertoptimierungskurve unterstützt diesen Ansatz. Selbst bei der Zuordnung von null Punkten in der Cohen-Mansfield-Skala bei allen gesunden Kontrollpersonen unterlag diese hinsichtlich der Sensitivität und der AUC in der Grenzwertoptimierungskurve gegenüber dem akzelerometrischen Bewegungsmarker. Diese Resultate decken sich mit der Annahme, dass Messungen von physischem Verhalten durch die Alzheimer Krankheit bedingte Verhaltensänderungen an einem Punkt aufdecken, der für den menschlichen Betrachter bisher nicht detektierbar war. Diese Interpretation wird zusätzlich dadurch unterstützt, dass die in der Studie angewandte Methode des sensorbasierten Monitorings eine höhere Sensitivität aufwies als die körperlichen Verhaltensweisen der Cohen-Mansfield-Skala. Es wäre deshalb ein interessanter Ansatz, die klinische Relevanz dieser Verhaltensmerkmale in einer weiteren prospektiven Longitudinalstudie zu untersuchen. Zur Maximierung der Klassifikationsgenauigkeit wurde ein heuristischer Ansatz für die Selektion der Parameter und die Ansätze der Klassifikation angewandt. Die Generalisierbarkeit der vorliegenden Ergebnisse war dadurch limitiert. Dennoch erbrachte sogar die kleinste genutzte Kombination von Parametern und Klassifikation insgesamt eine Klassifikationsgenauigkeit von 78%. Daraus lässt sich schließen, dass die entwickelten Modelle in Hinblick auf Klassifikationsmechanismen und Parametrisierung stabil sind.

5.4 INTERPRETATION DES MERKMALS MIT DER DIAGNOSE ANHAND DER ROC-KURVE

Zur Kontrolle der durch die unterschiedlichen Lebensstile bedingten Varianz und der Möglichkeit der Anpassung von Patient und Kontrollgruppe hinsichtlich sozialer und sozio-ökonomischer Hintergründe wurde für die Untersuchungen ein binärer Ansatz genutzt. Zeitunabhängige Spektralstrukturen wurden mit einer Genauigkeit von 91% nach Leave-one-out-Kreuzvalidierung der Demenzgruppe oder der Kontrollgruppe zugeordnet. Das bedeutet, dass der Datensatz einer Person mit einer für den Klassifikator unbekannten Diagnose anhand der verbliebenen, bereits zugeordneten Datensätze (Demenzgruppe oder Kontrollgruppe) zu 91% richtig klassifiziert wurde. Dieses Ergebnis verifiziert unsere Hypothese, dass sich das gemessene Bewegungssignal der Alzheimer-Patienten von dem Bewegungssignal der Kontrollgruppe unterscheidet.

5.5 INTERPRETATION DES MERKMALS MIT DER KOGNITION ANHAND DES REGRESSIONSMODELLS

Übereinstimmend mit dem Zusammenhang zwischen herausfordernden Verhaltensweisen bei voranschreitender kognitiver Beeinträchtigung zeigte der akzelerometrische Bewegungsmarker einen signifikanten Zusammenhang mit dem Mini-Mental-Status-Test und korreliert zusätzlich mit den körperlichen Verhaltensweisen der Cohen-Mansfield-Skala. Dass der akzelerometrische Bewegungsmarker lediglich 20,6% der Varianz des Mini-Mental-Status-Test erklärte lässt sich darauf zurückführen, dass beide Marker gegenüber unterschiedlichen Symptomen sensitiv sind; der akzelerometrische Bewegungsmarker gegenüber Bewegungsverhalten, der Mini-Mental-Status-Test gegenüber dem kognitiven Status eines Patienten. In einer Studie von Zeitzer et al wurde der Zusammenhang von Bewegungsverhalten und dem Auftreten von Apathie bei Patienten mit einer dementiellen Erkrankung untersucht. Unter Nutzung der Hauptkomponentenanalyse ergab sich eine Varianz von 80,6% für die aufgezeichneten aktimetrischen Daten in Bezug auf das Vorhandensein von Apathie bzw. dem Nicht-Vorhandensein von Apathie [75]. Dieser signifikante Unterschied zu den hier durchgeführten Untersuchungen lässt sich dadurch erklären, dass Apathie typischerweise mit einer Teilnahmslosigkeit einhergeht, die sich in Folge dessen auch in einer Reduktion der motorischen Aktivität präsentiert.

5.6 INTERPRETATION DES MERKMALS MIT DER AGITATION ANHAND DES REGRESSIONSMODELLS

Übereinstimmend mit dem Zusammenhang der Verhaltensänderungen und dem Schweregrad der kognitiven Beeinträchtigung zeigte der akzelerometrische Bewegungsmarker sowohl einen signifikanten Zusammenhang mit dem Mini-Mental-Status-Test als auch mit den physikalischen Faktoren der Cohen-Mansfield-Skala. Die Tatsache, dass der akzelerometrische Bewegungsmarker 20.6% der Varianz des Mini-Mental-Status-Test erklärt, lässt sich darauf zurückführen, dass beide Marker eine hohe Sensitivität für unterschiedliche Symptome aufweisen; der MMST für die kognitive Leistung und der akzelerometrische Bewegungsmarker für Bewegungsmerkmale. Zahlreiche Studien evaluierten die Auswirkungen der Alzheimer Krankheit auf das zirkadiane System sowie die Möglichkeiten der Intervention solcher Störungen. Nagels et. al. untersuchten den Zusammenhang zwischen aktimetrischen Verfahren und der Cohen-Mansfield-Skala bei insgesamt 110 Patienten mit unterschiedlichen Formen von Demenz [71]. Bei allen Gruppen zeigte sich eine zwar statistisch signifikante, jedoch eher leichte Assoziation ($R^2 > 0,11$) zwischen den akzelerometrischen Verfahren und den nicht-aggressiven Verhaltensweisen der Cohen-Mansfield-Skala. Die hier dargelegten Untersuchungen ergaben eine signifikante Höhe von 22,7% der Varianz in den körperlich nicht-aggressiven Verhaltensweisen der Cohen-Mansfield-Skala. Diese ebenso signifikante, jedoch leichte Assoziation zwischen dem sensorbasierten Monitoring und der Cohen-Mansfield-Skala deckt sich mit den Ergebnissen der oben beschriebenen Studie [71], obwohl diese Studie im Gegensatz zu der hier vorliegenden Untersuchung verschiedene Demenzformen inkludiert hat. Die Übertragung der Ergebnisse von hospitalisierten Patienten auf in der Häuslichkeit lebende Patienten ist nicht eindeutig. Eine mögliche Hypothese zur Erklärung der geringen Assoziation zwischen den Bewegungsdaten und der Cohen-Mansfield-Skala ist die Betrachtung der Cohen-Mansfield-Skala der Semantik von Bewegung, während der AMS die Spektralstruktur der Bewegungslehre untersucht. Bei der Betrachtung der Semantik von Verhalten scheint die Schwelle, eine Verhaltensänderung als auffällig oder herausfordernd zu bezeichnen, sehr viel höher, als die Schwelle, eine Verhaltensänderung zu identifizieren, die von einem von gesunden Kontrollpersonen gegebenen Bewegungsmuster abweicht. Der signifikante Zusammenhang zwischen AMS und der Cohen-Mansfield-Skala legt nahe, dass das angewendete Verfahren klinisch relevante Verhaltensänderungen aufdeckt. Dennoch bedarf dieser Denkansatz, bereits subklinische Zeichen von Verhaltensänderungen zu detektieren, weiteren klinischen Longitudinalstudien.

5.7 INTERPRETATION DES MERKMALS MIT DER AGITATION ANHAND DER ROC-KURVE

Entsprechend unserer Hypothese lassen sich Änderungen im Bewegungsmuster bei Patienten mit Alzheimer-Demenz durch aktimetrische Verfahren detektieren bevor agitiertes Verhalten durch die Cohen-Mansfield-Skala erhoben werden kann. Davon ausgehend sollte die Klassifizierung als „krank“ oder „gesund“ aufgrund von Bewegungsmerkmalen eine höhere Sensitivität aufweisen als die Anwendung der verhaltensbezogenen Cohen-Mansfield-Skala. Die Analyse der Receiver-operating-characteristic-Kurve zeigte als Marker des Zusammenhangs zwischen Diagnose und Verhalten eine ebenso hohe Klassifikationsgenauigkeit der Bewegungsdaten wie die der verhaltensbezogenen Cohen-Mansfield-Skala. Diese hohe Klassifikationsgenauigkeit der sensorbasierten akzelerometrischen Daten ist vor dem Gesichtspunkt interessant, als die von uns untersuchte Kohorte in der Cohen-Mansfield-Skala im Durchschnitt lediglich milde bis moderate Level agitierten Verhaltens zeigte. Trotz der klinisch eher zurückhaltenden Veränderungen im Verhalten erzielte das sensorbasierte Monitoring eine hohe Trennschärfe zwischen beiden Gruppen. Ähnliche Ergebnisse erzielten auch Nagels et al in ihrer Untersuchung von Agitation durch aktimetrische Verfahren bei hospitalisierten Patienten mit unterschiedlichen Formen von dementiellen Erkrankungen. Die Erfassung der herausfordernden Verhaltensweise bei den 110 inkludierten Patienten erfolgte äquivalent zu der vorliegenden Studie durch die Cohen-Mansfield-Skala. Patienten mit >50 Punkten in dem neuropsychologischen Assessment zeigten eine deutlich höhere Tagesaktivität als Patienten mit niedrigen Werten (<50 Punkte). Korrelierend dazu fand sich bei Patienten mit niedrigen Werten im Mini-Mental-Status-Test (<20 Punkte) ebenso ein höheres Aktivitätslevel als bei Patienten mit einem hohen Mini-Mental-Status-Test (>20 Punkte). Zwischen den aufgezeichneten Bewegungsdaten und den körperlich nicht-aggressiven Verhaltensweisen der Cohen-Mansfield-Skala zeigte sich eine signifikante Korrelation. Hingegen korrelierte das Bewegungsverhalten nicht mit den verbal aggressiven Verhaltensweisen [71]. Dieses Ergebnis deckt sich insofern mit unseren Untersuchungen, als auch hier keine Korrelation zwischen aggressiven Verhaltensweisen und dem Mini-Mental-Status-Test gefunden werden konnte. Daraus lässt sich schließen, dass andere Faktoren als der kognitive Status maßgeblich für die Entwicklung solcher Verhaltensweisen sind.

5.8 INTERPRETATION DER AKTIVITÄTSPROFILE ZWISCHEN DER DEMENZGRUPPE UND DER KONTROLLGRUPPE

Die Spektralstrukturen der Aktivitätsprofile zeigten im Vergleich mit anderen Gruppen innerhalb der Paare die größte Korrelation. Dabei zeigten sich zwischen den Partnern größere Korrelationen als zwischen Nicht-Partnern. Dieses Ergebnis impliziert, dass der Lebensstil innerhalb der Paare große Auswirkungen auf das Bewegungsverhalten hat und somit gegenüber anderen Variablen, wie beispielsweise der Alzheimer-Krankheit, dominiert. Weiterhin herrschte zwischen den gesunden Kontrollpersonen eine größere Korrelation als zwischen den Demenzpatienten. Interessanterweise bestand zwischen den Demenzpatienten und anderen gesunden Kontrollpersonen (Nicht-Partnern) eine stärkere Korrelation als zwischen den Demenzpatienten. Der innere Kreis der geometrischen Darstellung der Korrelationsanalyse (siehe Abb. 9) repräsentiert das Aktivitätsprofil der gesunden Kontrollgruppe, der äußere Kreis wird durch Bewegungsmerkmale der Demenzgruppe dargestellt. Bei zwei gegebenen konzentrischen Kreisen bestand eine größere Korrelation innerhalb des inneren Kreises und zwischen dem inneren und dem äußeren Kreis als innerhalb des äußeren Kreises. Dies lässt darauf schließen, dass die Bewegungsstrukturen in der gesunden Kontrollgruppe einer bestimmten Norm nachgehen, während die Demenzgruppe unsystematisch von dieser Norm abweicht. Hätte sich anhand der Bewegungsstrukturen der Demenzpatienten eine Clusterbildung vorwiegend in eine bestimmte Richtung jenseits der gesunden Kontrollgruppe abgezeichnet, würde dies einen gemeinsamen zugrunde liegenden Mechanismus für Änderungen des Verhaltens bei der Alzheimer Krankheit nahelegen. Dieser Effekt zeigte sich in den dargelegten Untersuchungen nicht, weshalb heterogene Faktoren für das Mitwirken der Veränderungen von Verhaltensweisen in Betracht gezogen werden.

5.9 LIMITATION

Zur Erzielung einer gewissen Repräsentativität der inkludierten Studienteilnehmer auf die Population in Hinblick auf den Lebensstil wurden ausschließlich zusammen lebende Paare in die Studie eingeschlossen. Dennoch schließt dieser Ansatz nicht aus, dass innerhalb einzelner Paare ein unterschiedlicher Lebensstil vorherrscht. Die hier genutzte Klassifikationsmethode zeigte sich jedoch so robust, als dass das Vorhandensein sogenannter „Ausreißer“ innerhalb der Kohorte die dadurch zusätzlich auftretende Varianz kompensieren konnte. Die vorliegende Arbeit erhebt keinen Anspruch auf Repräsentativität hinsichtlich Lebensstil, Komorbiditäten oder Umweltfaktoren auf Populationsebene. Es ist vielmehr unwahrscheinlich, dass die Untersuchung mit den hier trainierten Klassifikatoren bei einer anderen Kohorte dieselben

Ergebnisse liefern würde. Mit den hier vorliegenden Untersuchungen sollte gezeigt werden, dass anhand eines trainierten Klassifikationsmodells eine Unterscheidung des Bewegungsverhaltens zwischen Patienten mit einer Alzheimer Erkrankung und gesunden Personen im Alltagsgeschehen möglich ist. Die Ergebnisse bieten die Möglichkeit der Replikation in einer weiteren Studie mit einer größeren Kohorte. Weiterhin könnte die Tatsache, dass die Probanden sich während der Aufzeichnungsdauer beobachtet gefühlt haben, Auswirkungen auf die Untersuchungsergebnisse haben. Eine Bewegungszunahme, wie beispielsweise durch einen Spaziergang, würde die Separation von auffälligem Verhalten senken. Wie bereits in den Ergebnissen beschrieben, fanden sich keine signifikanten Gruppentrennungen durch das Verwenden einfacher Merkmale (Energie, Fourier-Koeffizienten, Schwerpunktwellenlänge). Aufgrund der vorliegenden Daten und der im Folgenden beschriebenen Argumente scheint ein solcher Effekt jedoch unwahrscheinlich. Durch die Entfernung des absoluten Energieeffekts durch die Skalierung der Fourier-Transformation in eine Energieeinheit wurde lediglich die Spektralstruktur des Bewegungssignals betrachtet, während Tendenzen von „viel Aktivität“ und „wenig Aktivität“ der einzelnen Probanden herausgefiltert wurden. Die Betrachtung des Zeitfensters „ganze Nacht“ (24:00 Uhr bis 5:00 Uhr), in der ein Effekt aufgrund von Beobachtung unwahrscheinlich erscheint, erzielte eine Genauigkeit von 87%. Die für diese Untersuchung angewandten Methoden konzentrierten sich auf die autokorrelierenden Eigenschaften von kurzzeitigen Bewegungsaktivitäten, weshalb eine wissentliche Manipulation unwahrscheinlich erscheint. Um den Beobachtungseffekt gänzlich auszuschließen oder dessen mögliche positive wie negative Auswirkungen zu verstehen, wäre jedoch eine längere Aufzeichnungsdauer notwendig. Durch die festgelegten Ausschlusskriterien der Studie, dem Vorhandensein anderer Erkrankungen, die Einfluss auf das Bewegungsverhalten haben, wurde eine signifikante Beeinflussung durch Komorbiditäten vermieden. Dies passt zu dem Ergebnis, dass keine einfachen Faktoren zur Gruppentrennung gefunden werden konnten. Aus diesem Grund wäre eine weitere Untersuchung in einer weniger selektierten Kohorte mit altersentsprechenden Komorbiditäten aufschlussreich.

5.10 AUSBLICK

Weiterführende Analysen konzentrieren sich auf die Stärkung der Robustheit der Modelle. Wie bereits beschrieben, existieren zu diesem Zeitpunkt nicht ausreichend Daten, um mehrere Faktoren der Hauptkomponentenanalyse zu identifizieren, die eine Repräsentativität auf Populationsebene darstellen. Mögliche Lösungsansätze, beispielsweise die Vergrößerung der zu untersuchenden Kohorte unter Berücksichtigung von beeinflussenden Umweltfaktoren und zusätzlich ein größeres Verständnis für die Aktivitätsstrukturen, sollten Gegenstand weiterer Untersuchungen sein. Um abschließend die Frage zu klären, ob die Bewegungsmerkmale eine höhere Sensitivität aufweisen als die etablierten neuropsychologischen Verhaltensskalen, bedarf einer weiteren prospektiven Longitudinalstudie. Die hier präsentierten Daten erlauben einen vielversprechenden Ansatz für eine solche weitere Studie und definieren das technische Grundgerüst für einen entsprechenden Ansatz. Herausfordernde Verhaltensweisen bei der Alzheimer Erkrankung führen zu massiven Einschränkungen im Alltag und zu einer starken Minderung der Lebensqualität sowohl von Betroffenen als auch von pflegenden Angehörigen. Sie sind wichtige Determinanten für den weiteren Krankheitsverlauf und eine mögliche Hospitalisierung. Mit etablierten Verhaltensskalen wie der Cohen-Mansfield-Skala lassen sich herausfordernde Verhaltensweisen erst in späten Stadien der Erkrankung feststellen. Ein progredienter Krankheitsverlauf führt zu sozialer und klinischer Invalidität. Mit der Möglichkeit, durch eine einfache Methode frühzeitig Veränderungen des Verhaltens beurteilen zu können und durch gezielte Interventionen einen progredienten Krankheitsverlauf abwenden zu können, erscheint ein vielversprechender Ansatz gelungen zu sein.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Durch die demographische Entwicklung mit steigendem Lebensalter und sinkender Geburtenrate stellen dementielle Erkrankungen eine immer größer werdende, globale Herausforderung dar. Die Demenz vom Alzheimer-Typ ist mit 60-70% die häufigste Form einer primären, dementiellen Erkrankung. Neben dem Verlust der kognitiven Fähigkeiten stehen insbesondere herausfordernde Verhaltensweisen sowie eine Umkehr des Tag-Nacht-Rhythmus im Vordergrund der führenden Symptome. Die Ausprägung der Symptome nimmt dabei mit dem Schweregrad der Erkrankung zu. Angehörige, Pflegende und die Patienten selbst stehen im Umgang mit der Erkrankung und deren Auswirkungen auf das tägliche Leben vor einer enormen Herausforderung, die meist mit einer deutlichen Reduktion der Lebensqualität einhergeht und nicht selten zu einer Unterbringung in ein Pflegeheim führt. International etablierte Instrumente zur Erfassung herausfordernder Verhaltensweisen greifen erst in späten, bereits fortgeschrittenen Krankheitsstadien. Deshalb ist es von besonderem Interesse, diese Verhaltensweisen möglichst frühzeitig zu detektieren. Mit einer raschen Intervention könnte man einen progredienten Krankheitsverlauf verzögern und die Manifestation herausfordernder Verhaltensweisen hemmen. Sensorbasiertes Monitoring stellt als beobachterunabhängige und einfache Methode einen interessanten Forschungsansatz zur Erfassung herausfordernder Verhaltensweisen dar. Bereits vielfach wurden Studien zu diesem Thema durchgeführt und positive Erkenntnisse hinsichtlich der Korrelation zwischen Bewegungsverhalten und dem Auftreten von Agitation oder Apathie gewonnen. In der vorliegenden Arbeit wurde das Bewegungsverhalten von insgesamt 23 in der Häuslichkeit lebenden Ehepaaren untersucht. Davon erfüllte jeweils ein Partner die Kriterien einer klinisch wahrscheinlichen Alzheimer-Demenz, der andere Partner wies zum Zeitpunkt der Datenerhebung keine kognitiven Defizite auf. Der kognitive Status wurde durch den Mini-Mental-Status-Test und die CERAD-Testbatterie erhoben. Zur Erfassung von Agitation wurde bei insgesamt 19 der an Alzheimer-Demenz erkrankten Probanden die Cohen-Mansfield-Skala erhoben.

Es war möglich, das Bewegungsverhalten aller Probanden über einen Zeitraum von drei Tagen kontinuierlich über einen am Fußgelenk getragenen triaxialen Akzelerometer aufzuzeichnen. Aus den gewonnenen Datensätzen der Bewegungssensoren wurde insbesondere die spektrale Struktur betrachtet. Durch Anwendung eines Tiefpassfilters mit Bandkanten von 0,5 und 5 Hz wurde die Hüllkurve von Störsignalen befreit.

Unter Nutzung des Klassifikators Quadratische Diskriminantenanalyse konnte aus den Bewegungsdaten der Patienten mit Alzheimer-Demenz der akzelerometrische Bewegungsmarker identifiziert werden.

In der Analyse der ROC-Kurve zeigte sich eine ebenso hohe Klassifikationsgenauigkeit der Bewegungsdaten wie bei der verhaltensbezogenen Cohen-Mansfield-Skala. Trotz der klinisch eher milden Veränderungen im Verhalten erzielte das sensorbasierte Monitoring eine hohe Trennschärfe zwischen beiden Gruppen.

Der akzelerometrische Bewegungsmarker zeigte einen signifikanten Zusammenhang mit dem Mini-Mental-Status-Test und korrelierte zusätzlich mit den körperlichen Verhaltensweisen der Cohen-Mansfield-Skala. Bei allen Gruppen zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang ($R^2 > 0,11$) zwischen den akzelerometrischen Verfahren und den nicht-aggressiven Verhaltensweisen der Cohen-Mansfield-Skala.

In der Gruppenkorrelation zeigte sich eine signifikant größere Korrelation des Bewegungsverhaltens innerhalb der gesunden Gruppe als innerhalb der Demenzgruppe. Auch zwischen Alzheimer Patienten und gesunden Personen (Nicht-Partnern) herrschte eine größere Korrelation als zwischen Demenz Patienten. In Folge dessen zeigten die Bewegungsmerkmale innerhalb der gesunden Kontrollgruppe ein bestimmtes Muster, von dem die Demenzgruppe ungeordnet abgewichen ist.

Im Fokus dieser Studie wurde untersucht, ob das gemessene Bewegungssignal Hinweise auf das Vorliegen einer Demenz vom Alzheimer-Typ liefert und ob der in dieser Studie genutzte Marker eine höhere Sensitivität zur Erfassung von Verhaltensänderungen bei Patienten mit Alzheimer-Demenz aufweist als etablierte neuropsychologische Skalen. Für die Analysierung der Bewegungsdaten wurde ein statistisches Modell entwickelt. Dieses Modell wurde anhand der Leave-one-out-Kreuzvalidierung beurteilt. Mit einer Genauigkeit von 91% konnte das entwickelte Modell die Datensätze den Gruppen „Alzheimer-Demenz“ (AD) oder „gesunde Kontrollgruppe“ (GK) zuordnen. Damit bestätigt sich die Hypothese, dass das gemessene Bewegungssignal Hinweise auf das Vorliegen einer Alzheimer-Demenz liefert. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen weiterhin mit 22,7% eine signifikante Höhe der Varianz in den körperlich nicht-aggressiven Verhaltensweisen der Cohen-Mansfield-Skala. Die hohe Korrelation zwischen dem akzelerometrischen Bewegungsmarker und der Cohen-Mansfield-Skala legt nahe, dass das angewendete Verfahren klinisch relevante Verhaltensänderungen aufdeckt. Dies bestätigt die Hypothese, dass eine Detektion von Bewegungsänderungen bei Alzheimer Patienten ebenso genau ist wie die Erfassung von Agitation durch die Cohen-Mansfield-Skala. Unter der Annahme, mit einer frühzeitigen Detektion von Verhaltensänderungen einen progredienten Krankheitsverlauf durch gezielte Intervention verzögern zu können, scheint ein vielversprechender Ansatz gelungen zu sein. Dennoch bedarf es weiteren Longitudinalstudien, um sensorbasiertes Monitoring als etabliertes Verfahren einsetzen zu können.

VII. THESEN DER ARBEIT

1. Das Bewegungsverhalten der Studienpopulation (Patienten mit klinisch-wahrscheinlicher Alzheimer-Demenz und kognitiv gesunde Kontrollpersonen) konnte über einen Zeitraum von fünfzig Stunden kontinuierlich aufgezeichnet werden.
2. Der kognitive Status der Demenzpatienten innerhalb der Studienpopulation zeigte eine leichte Form der klinisch-wahrscheinlichen Alzheimer-Demenz.
3. Es zeigten sich milde Ausprägungen agitierten Verhaltens in der Demenzgruppe.
4. Innerhalb der betrachteten spektralen Struktur der Bewegungsdaten konnte der akzelerometrische Bewegungsmarker identifiziert werden, mit welchem eine Gruppenzuordnung anhand des Bewegungsverhaltens zur Demenzgruppe und zur gesunden Kontrollgruppe möglich war.
5. Der akzelerometrische Bewegungsmarker zeigt einen signifikanten Zusammenhang mit dem MMST und mit den physikalischen Faktoren der Cohen-Mansfield-Skala.
6. Der signifikante Zusammenhang zwischen dem akzelerometrischen Bewegungsmarker und der Cohen-Mansfield-Skala lässt darauf schließen, dass das angewendete Verfahren klinisch relevante Verhaltensänderungen aufdeckt.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

- 1 *Kenigsberg P-A, Aquino J-P, Bérard A et al.* Dementia beyond 2025: Knowledge and uncertainties. *Dementia* (London); DOI: 10.1177/1471301215574785
- 2 *Smits LL, van Harten AC, Pijnenburg YAL et al.* Trajectories of cognitive decline in different types of dementia. *Psychol Med* 2015; 45 (5): 1051–1059
- 3 *Ridley NJ, Draper B, Withall A.* Alcohol-related dementia: An update of the evidence. *Alzheimers Res Ther* 2013; 5 (1): 3
- 4 *Reith W, Mühl-Benninghaus R.* Differenzialdiagnose demenzieller Erkrankungen. *Radiologe* 2015; 55 (5): 378–385
- 5 *Morris S, Patel N, Baio G et al.* Monetary costs of agitation in older adults with Alzheimer's disease in the UK: prospective cohort study. *BMJ Open* 2015; 5 (3): e007382
- 6 *Engelhardt E, Gomes MdM.* Alzheimer's 100th anniversary of death and his contribution to a better understanding of Senile dementia. *Arq Neuropsiquiatr* 2015; 73 (2): 159–162
- 7 *Ferri CP, Prince M, Brayne C et al.* Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005; 366 (9503): 2112–2117
- 8 *Cohen-Mansfield J.* Agitated behavior in persons with dementia: The relationship between type of behavior, its frequency, and its disruptiveness. *J Psychiatr Res* 2008; 43 (1): 64–69
- 9 *Mitchell SL, Teno JM, Kiely DK et al.* The clinical course of advanced dementia. *N Engl J Med* 2009; 361 (16): 1529–1538
- 10 *Klenk J, Rapp K, Büchele G et al.* Increasing life expectancy in Germany: Quantitative contributions from changes in age- and disease-specific mortality. *Eur J Public Health* 2007; 17 (6): 587–592
- 11 *Reitz C, Brayne C, Mayeux R.* Epidemiology of Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 2011; 7 (3): 137–152
- 12 *You SC, Walsh CM, Chiodo LA et al.* Neuropsychiatric Symptoms Predict Functional Status in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis* 2015; 48 (3): 863–869
- 13 *Qiu C, Kivipelto M, Strauss E von.* Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention. *Dialogues Clin Neurosci* 2009; 11 (2): 111–128

- 14 *Mayeux R, Stern Y.* Epidemiology of Alzheimer disease. Cold Spring Harb Perspect Med; DOI: 10.1101/cshperspect.a006239
- 15 *Matthews FE, Arthur A, Barnes LE et al.* A two-decade comparison of prevalence of dementia in individuals aged 65 years and older from three geographical areas of England: Results of the Cognitive Function and Ageing Study I and II. The Lancet 2013; 382 (9902): 1405–1412
- 16 *Larson EB, Yaffe K, Langa KM.* New insights into the dementia epidemic. N Engl J Med 2013; 369 (24): 2275–2277
- 17 *Langa KM, Larson EB, Karlawish JH et al.* Trends in the prevalence and mortality of cognitive impairment in the United States: Is there evidence of a compression of cognitive morbidity? Alzheimers Dement 2008; 4 (2): 134–144
- 18
https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/Bevoelkerungsbewegung/PeriodensterbetafelnPDF_5126202.pdf?__blob=publicationFile
- 19
<https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Sterbefaelle/Sterbefaelle.html;jsessionid=B042F9B522C82ADE4716E59D2B2B3A31.InternetLive2>
- 20 *Povova J, Ambroz P, Bar M et al.* Epidemiological of and risk factors for alzheimer's disease: a review. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2012; 156 (2): 108–114
- 21 *Agüera-Ortiz L, Frank-García A, Gil P et al.* Clinical progression of moderate-to-severe Alzheimer's disease and caregiver burden: a 12-month multicenter prospective observational study. Int Psychogeriatr 2010; 22 (8): 1265–1279
- 22 *Zehnder AE, Bläsi S, Berres M et al.* Impact of APOE status on cognitive maintenance in healthy elderly persons. Int J Geriatr Psychiatry 2009; 24 (2): 132–141
- 23 *Richard E, Reitz C, Honig LH et al.* Late-life depression, mild cognitive impairment, and dementia. JAMA Neurol 2013; 70 (3): 374–382
- 24 *Blennow K, Leon MJ de, Zetterberg H.* Alzheimer's disease. Lancet 2006; 368 (9533): 387–403
- 25 *McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H et al.* The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-

- Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7 (3): 263–269
- 26 *Mitchell AJ*. A meta-analysis of the accuracy of the mini-mental state examination in the detection of dementia and mild cognitive impairment. *J Psychiatr Res* 2009; 43 (4): 411–431
- 27 *Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR*. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12 (3): 189–198
- 28 *Luck T, Riedel-Heller SG, Wiese B et al*. CERAD-NP-Testbatterie: Alters-, geschlechts- und bildungsspezifische Normen ausgewählter Subtests. *Z Gerontol Geriatr* 2009; 42 (5): 372–384
- 29 *Teipel S, Drzezga A, Grothe MJ et al*. Multimodal imaging in Alzheimer's disease: Validity and usefulness for early detection. *The Lancet Neurology* 2015; 14 (10): 1037–1053
- 30 http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/038-013l_S3-Demenzen-2016-07.pdf
- 31 *Kiencke P, Daniel D, Grimm C et al*. Direct costs of Alzheimer's disease in Germany. *Eur J Health Econ* 2011; 12 (6): 533–539
- 32 *Retzlik J, Jessen F*. Psychische und Verhaltenssymptome der Demenz. *DNP* 2016; 17 (3): 46–55
- 33 *Jessen F, Spottke A*. Therapie von psychischen und Verhaltenssymptomen bei Demenz. *Nervenarzt* 2010; 81 (7): 815-6, 818-22
- 34 *García-Alberca JM, Lara JP, Garrido V et al*. Neuropsychiatric Symptoms in Patients With Alzheimer's Disease: The Role of Caregiver Burden and Coping Strategies. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 2014; 29 (4): 354–361
- 35 *Huis In Het Veld J, Verkaik R, van Meijel B et al*. Self-management by family caregivers to manage changes in the behavior and mood of their relative with dementia: an online focus group study. *BMC Geriatr* 2016; 16: 95
- 36 *Masters MC, Morris JC, Roe CM*. "Noncognitive" symptoms of early Alzheimer disease: A longitudinal analysis. *Neurology* 2015; 84 (6): 617–622
- 37 *Cerejeira J, Lagarto L, Mukaetova-Ladinska EB*. Behavioral and psychological symptoms of dementia. *Front Neurol* 2012; 3: 73
- 38 *van Vliet D, Vugt ME de, Aalten P et al*. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in young-onset compared to late-onset Alzheimer's disease - part 1: Findings of

- the two-year longitudinal NeedYD-study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2012; 34 (5-6): 319–327
- 39 *Lyketsos CG, Carrillo MC, Ryan JM et al.* Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7 (5): 532–539
- 40 *Cohen-Mansfield J.* Agitation in the elderly. *Adv Psychosom Med* 1989; 19: 101–113
- 41 *Cohen-Mansfield J, Billig N.* Agitated behaviors in the elderly. I. A conceptual review. *J Am Geriatr Soc* 1986; 34 (10): 711–721
- 42 *Pelletier IC, Landreville P.* Discomfort and agitation in older adults with dementia. *BMC Geriatr* 2007; 7: 27
- 43 *Brown DT, Westbury JL, Schüz B.* Sleep and agitation in nursing home residents with and without dementia. *Int Psychogeriatr* 2015; 27 (12): 1945–1955
- 44 *Van der Mussele, Stefan, Le Bastard N, Saerens J et al.* Agitation-associated behavioral symptoms in mild cognitive impairment and Alzheimer's dementia. *Aging Ment Health* 2015; 19 (3): 247–257
- 45 *Tractenberg RE, Weiner MF, Thal LJ.* Estimating the prevalence of agitation in community-dwelling persons with Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002; 14 (1): 11–18
- 46 *Cohen-Mansfield J.* Assessment of disruptive behavior/agitation in the elderly: function, methods, and difficulties. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1995; 8 (1): 52–60
- 47 *Cohen-Mansfield J.* Conceptualization of agitation: results based on the Cohen-Mansfield Agitation Inventory and the Agitation Behavior Mapping Instrument. *Int Psychogeriatr* 1996; 8 Suppl 3: 309
- 48 *Thyrian JR, Eichler T, Hertel J et al.* Burden of Behavioral and Psychiatric Symptoms in People Screened Positive for Dementia in Primary Care: Results of the Delphi-Study. *J Alzheimers Dis* 2015; 46 (2): 451–459
- 49 *Thomas P, Lalloué F, Preux P-M et al.* Dementia patients caregivers quality of life: the PIXEL study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006; 21 (1): 50–56
- 50 *Bankole A, Anderson M, Smith-Jackson T et al.* Validation of noninvasive body sensor network technology in the detection of agitation in dementia. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 2012; 27 (5): 346–354
- 51 *Skene D.* Melatonin rhythmicity: effect of age and Alzheimer's disease. *Experimental Gerontology* 2003; 38 (1-2): 199–206

- 52 *Gehrman P, Marler M, Martin JL et al.* The relationship between dementia severity and rest/activity circadian rhythms. *NDT* 2005; 1 (2): 155–163
- 53 *McCurry SM, Reynolds CF, Ancoli-Israel S et al.* Treatment of sleep disturbance in Alzheimer's disease. *Sleep Med Rev* 2000; 4 (6): 603–628
- 54 *Vitiello MV, Prinz PN, Williams DE et al.* Sleep disturbances in patients with mild-stage Alzheimer's disease. *J Gerontol* 1990; 45 (4): M131-8
- 55 *Ownby RL, Saeed M, Wohlgemuth W et al.* Caregiver reports of sleep problems in non-Hispanic white, Hispanic, and African American patients with Alzheimer dementia. *J Clin Sleep Med* 2010; 6 (3): 281–289
- 56 *Cardinali DP, Furio AM, Brusco LI.* Clinical aspects of melatonin intervention in Alzheimer's disease progression. *Curr Neuropharmacol* 2010; 8 (3): 218–227
- 57 *Liu RY, Zhou JN, van Heerikhuize J et al.* Decreased melatonin levels in postmortem cerebrospinal fluid in relation to aging, Alzheimer's disease, and apolipoprotein E-epsilon4/4 genotype. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84 (1): 323–327
- 58 *Zhou J-N, Liu R-Y, Kamphorst W et al.* Early neuropathological Alzheimer's changes in aged individuals are accompanied by decreased cerebrospinal fluid melatonin levels. *J Pineal Res* 2003; 35 (2): 125–130
- 59 *Wu Y-H, Feenstra MGP, Zhou J-N et al.* Molecular changes underlying reduced pineal melatonin levels in Alzheimer disease: alterations in preclinical and clinical stages. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88 (12): 5898–5906
- 60 *Schlosser Covell GE, Dhawan PS, Lee Iannotti JK et al.* Disrupted daytime activity and altered sleep-wake patterns may predict transition to mild cognitive impairment or dementia: a critically appraised topic. *Neurologist* 2012; 18 (6): 426–429
- 61 *Zuidema SU, Buursema AL, Gerritsen MGJM et al.* Assessing neuropsychiatric symptoms in nursing home patients with dementia: Reliability and Reliable Change Index of the Neuropsychiatric Inventory and the Cohen-Mansfield Agitation Inventory. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011; 26 (2): 127–134
- 62 *Weiner MF, Tractenberg RE, Jin S et al.* Assessing Alzheimer's disease patients with the Cohen-Mansfield Agitation Inventory: scoring and clinical implications. *J Psychiatr Res* 2002; 36 (1): 19–25
- 63 *Cohen-Mansfield J, Marx MS, Rosenthal AS.* A description of agitation in a nursing home. *J Gerontol* 1989; 44 (3): 84

- 64 *Cohen-Mansfield J, Libin A.* Assessment of agitation in elderly patients with dementia: Correlations between informant rating and direct observation. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19 (9): 881–891
- 65 *Cohen-Mansfield J, Werner P, Marx MS.* An observational study of agitation in agitated nursing home residents. *Int Psychogeriatr* 1989; 1 (2): 153–165
- 66 *Tractenberg RE.* Prevalence of Symptoms on the CERAD Behavior Rating Scale for Dementia in Normal Elderly Subjects and Alzheimer's Disease Patients. *Journal of Neuropsychiatry* 2000; 12 (4): 472–479
- 67 *Weiner MF, Tractenberg R, Teri L et al.* Quantifying behavioral disturbance in Alzheimer's disease patients. *J Psychiatr Res* 2000; 34 (2): 163–167
- 68 *James BD, Boyle PA, Bennett DA et al.* Total daily activity measured with actigraphy and motor function in community-dwelling older persons with and without dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2012; 26 (3): 238–245
- 69 *van Someren EJ, Lazon RH, Vonk BF et al.* Gravitational artefact in frequency spectra of movement acceleration: Implications for actigraphy in young and elderly subjects. *J Neurosci Methods* 1996; 65 (1): 55–62
- 70 *Mahlberg R, Walther S.* Actigraphy in agitated patients with dementia. Monitoring treatment outcomes. *Z Gerontol Geriatr* 2007; 40 (3): 178–184
- 71 *Nagels G, Engelborghs S, Vloeberghs E et al.* Actigraphic measurement of agitated behaviour in dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006; 21 (4): 388–393
- 72 *Harper DG, Stopa EG, McKee AC et al.* Differential circadian rhythm disturbances in men with Alzheimer disease and frontotemporal degeneration. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58 (4): 353–360
- 73 *Hatfield CF, Herbert J, van Someren EJW et al.* Disrupted daily activity/rest cycles in relation to daily cortisol rhythms of home-dwelling patients with early Alzheimer's dementia. *Brain* 2004; 127 (Pt 5): 1061–1074
- 74 *Kuhlmei A, Walther B, Becker T et al.* Actigraphic daytime activity is reduced in patients with cognitive impairment and apathy. *European Psychiatry* 2013; 28 (2): 94–97
- 75 *Zeitzer JM, David R, Friedman L et al.* Phenotyping apathy in individuals with Alzheimer disease using functional principal component analysis. *Am J Geriatr Psychiatry* 2013; 21 (4): 391–397

- 76 *David R, Mulin E, Friedman L et al.* Decreased daytime motor activity associated with apathy in Alzheimer disease: An actigraphic study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2012; 20 (9): 806–814
- 77 *Tranah GJ, Blackwell T, Stone KL et al.* Circadian activity rhythms and risk of incident dementia and mild cognitive impairment in older women. *Ann Neurol* 2011; 70 (5): 722–732
- 78 *Hooghiemstra AM, Eggermont LHP, Scheltens P et al.* The rest-activity rhythm and physical activity in early-onset dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2015; 29 (1): 45–49
- 79 *Weiner MF, Koss E, Patterson M et al.* A comparison of the Cohen-Mansfield agitation inventory with the CERAD behavioral rating scale for dementia in community-dwelling persons with Alzheimer's disease. *J Psychiatr Res* 1998; 32 (6): 347–351
- 80 *Koss E, Weiner M, Ernesto C et al.* Assessing patterns of agitation in Alzheimer's disease patients with the Cohen-Mansfield Agitation Inventory. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1997; 11 Suppl 2: 50
- 81 *Kirste T, Hoffmeyer A, Koldrack P et al.* Detecting the effect of Alzheimer's disease on everyday motion behavior. *J Alzheimers Dis* 2014; 38 (1): 121–132
- 82 *Magni E, Binetti G, Bianchetti A et al.* Mini-Mental State Examination: A normative study in Italian elderly population. *Eur J Neurol* 1996; 3 (3): 198–202
- 83 *Teipel S, Heine C, Hein A et al.* Multidimensional assessment of challenging behaviors in advanced stages of dementia in nursing homes-The insideDEM framework. *Alzheimers Dement (Amst)* 2017; 8: 36–44
- 84 *Buffum MD, Miaskowski C, Sands L et al.* A pilot study of the relationship between discomfort and agitation in patients with dementia. *Geriatr Nurs* 2001; 22 (2): 80–85
- 85 *Kales HC, Gitlin LN, Lyketsos CG.* Assessment and management of behavioral and psychological symptoms of dementia. *BMJ* 2015; 350: h369
- 86 *Bloniecki V, Aarsland D, Cummings J et al.* Agitation in dementia: relation to core cerebrospinal fluid biomarker levels. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 2014; 4 (2): 335–343
- 87 *TROST SG, MCIVER KL, PATE RR.* Conducting Accelerometer-Based Activity Assessments in Field-Based Research. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 2005; 37 (Supplement): S531-S543
-

- 88 *Pärkkä J, Ermes M, Antila K et al.* Estimating intensity of physical activity: a comparison of wearable accelerometer and gyro sensors and 3 sensor locations. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc 2007; 2007: 1511–1514

IX. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

Ich versichere eidesstattlich durch eigenhändige Unterschrift, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder sinngemäß aus Veröffentlichungen entnommen sind, habe ich als solche kenntlich gemacht.

Die Arbeit ist noch nicht veröffentlicht und ist in gleicher oder ähnlicher Weise noch nicht als Studienleistung zur Anerkennung oder Bewertung vorgelegt worden. Ich weiß, dass bei Abgabe einer falschen Versicherung die Prüfung als nicht bestanden zu gelten hat.

Rostock

(Abgabedatum)

(Vollständige Unterschrift)

X. DANKSAGUNG

An dieser Stelle danke ich besonders meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Stefan Teipel für die Bereitstellung des interessanten Themas und die gute Beratung.

Besonderer Dank gilt weiterhin Herrn Prof. Dr. ing. Thomas Kirste für die gelungene Kooperation, ohne die die vorliegende Arbeit nicht hätte fertig gestellt werden können und die umfangreiche Betreuung.

Bei Herrn Dipl.-Inf. Philipp Koldrack bedanke ich mich für die reibungslose, nette Zusammenarbeit und gute Unterstützung.

Weiterer Dank geht an Frau Dipl.-Psych. Alexandra Bauer für die Rekrutierung der Probanden sowie Herrn André Hoffmeyer und Herrn Erik Bergmann für die gute Zusammenarbeit.

Ich danke Frau Yvonne Fehr, die mir immer mit Rat und Tat zur Seite stand.

Herzlichst danke ich meiner Familie, insbesondere Christoph und Clara, für ihre Geduld und ihr Verständnis sowie Julia und Laura für ihre emotionale Unterstützung.

XI. CURRICULUM VITAE

Persönliche Daten

Name	Susanne Lösel, geb. Schubert
Geburtsdatum und -ort	28.06.1983, Hannover
Familienstand	verheiratet

Beruflicher Werdegang

Seit 08/2017	Krankenhaus Buchholz, Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Assistenzärztin
04/2016 – 06/2017	Gemeinschaftspraxis Rüdiger Quandt / Dr. med. Annegret Kuchenbecker, Fachärzte für Allgemeinmedizin, Assistenzärztin
10/2007 - 12/2014	Universitätsmedizin Rostock, Studium der Humanmedizin, Staatsexamen: 12/2014

Wissenschaftliche Tätigkeiten

Seit 04/2011	Universitätsmedizin Rostock, Klinik für Psychosomatik und Psychotherapeutische Medizin, Doktorandin Arbeitsgruppe: klinische Demenzforschung Herr Prof. Dr. med. Stefan Teipel <i>Thema: „Sensorbasiertes Monitoring bei Alzheimer-Demenz“</i>
12/2011	Internationale Konferenz Psychiatry MedForum, Wisla Vortrag: „ <i>Sensor-based monitoring of behavioral disturbances in Alzheimer`s Disease</i> “
10/2012	DGPPN Kongress, Berlin Posterpräsentation: „ <i>Sensorbasiertes Monitoring bei Alzheimer-Demenz</i> “
2014	Journal of Alzheimer`s Disease: Thomas Kirste, Andre Hoffmeyer, Philipp Koldrack, Alexandra Bauer, Susanne Schubert, Stefan Schröder, Stefan Teipel „ <i>Detecting the Effect of Alzheimer`s Disease on everyday motion behavior</i> “

Jesteburg, 25. Mai 2020